

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. November 2002 (14.11.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/090352 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 401/14,
401/12, 407/12, 409/14, A61K 31/47, 31/44, A61P 29/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/04924

(22) Internationales Anmeldedatum:
3. Mai 2002 (03.05.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 23 574.7 8. Mai 2001 (08.05.2001) DE
101 25 294.3 15. Mai 2001 (15.05.2001) DE
101 64 590.2 21. Dezember 2001 (21.12.2001) DE

Andreas [DE/DE]; Eichbuschallee 1, 12437 Berlin (DE).
KRÜGER, Martin [DE/DE]; Heerufer Weg 7a, 13465
Berlin (DE). THIERAUCH, Karl-Heinz [DE/DE];
Hochwildpfad 45, 14469 Berlin (DE). MENRAD, An-
dreas [DE/DE]; Allerstrasse 7, 16515 Oranienburg (DE).
HABEREY, Martin [DE/DE]; Steinstrasse 1, 12169
Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): SCHERING AKTIENGESellschaft
[DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13342 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ERNST, Alexander
[DE/DE]; Ansbacher Str. 60, 10777 Berlin (DE). HUTH,

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SELECTIVE ANTHRANILAMIDE PYRIDINE AMIDES AS INHIBITORS OF VEGFR-2 AND VEGFR-3

(54) Bezeichnung: SELEKTIVE ANTHRANYLAMIDPYRIDINAMIDE ALS VEGFR-2 UND VEGFR-3 INHIBITOREN

(57) Abstract: The invention relates to selective anthranilamide pyridine amides as inhibitors of VEGFR-2 and VEGFR-3 and to their production and use as medicaments for treating diseases that are caused by persistent angiogenesis. The inventive compounds can be used for example in cases of psoriasis, Kaposi's sarcoma, restenosis, such as e.g. stent-induced restenosis, endometriosis, Crohn's disease, Hodgkin's disease, leukaemia, arthritis, such as rheumatoid arthritis, haemangioma, angiofibromatosis, in eye diseases such as diabetic retinopathy, neovascular glaucoma, in kidney diseases such as glomerulonephritis, diabetic nephropathy, malign nephrosclerosis, thrombic micro-angiopathic syndrome, transplant rejection and glomerulopathy, in fibrotic diseases such as hepatic cirrhosis, mesangial-cell proliferative diseases, arteriosclerosis, damage to the nerve tissue and inhibition of the re-occlusion of vessels after balloon catheter treatment, in vessel prosthetics or after the use of mechanical devices for keeping vessels open, e.g. stents, as immunosuppressants, to support wound healing without scars and in cases of age spots and contact dermatitis. The inventive compounds can also be used as inhibitors of VEGFR-3 in lymphangiogenesis for hyperplastic and dysplastic changes in the lymphatic system.

(57) Zusammenfassung: Es werden selektive Anthranylamidpyridinamide als VEGFR-2 und VEGFR-3 Inhibitoren, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente Angiogenese ausgelöst werden, beschrieben. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind verwendbar als, bzw. bei Psoriasis, Kaposi Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Endometriose, Crohns disease, Hodgkins disease, Leukämie, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, als Immunsuppressiva, als Unterstützung bei der narbenfreien Wundheilung, Altersflecken und Kontaktdermatitis. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls verwendbar als VEGFR-3 Inhibitoren bei der Lymphangiogenese bei hyper- und dysplastischen Veränderungen des Lymphgefäßsystems.



WO 02/090352 A2



Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Selektive Anthranylamidpyridinamide als VEGFR-2 und VEGFR-3 Inhibitoren

Die Erfindung betrifft selektive Anthranylamidpyridinamide als VEGFR-2 und
5 VEGFR-3 Inhibitoren, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel zur
Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente Angiogenese ausgelöst
werden.

Persistente Angiogenese kann die Ursache für verschiedene Erkrankungen wie
10 Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Endometriose,
Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie,
Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis,
diabetische Nephropathie, maligne Nephrosklerose, thrombotische
mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und
15 Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose,
mesangialzellproliferative Erkrankungen und Artherosklerose sein oder zu einer
Verschlimmerung dieser Erkrankungen führen.

Die persistente Angiogenese wird durch den Faktor VEGF über seinen
Rezeptor induziert. Damit VEGF diese Wirkung entfalten kann ist es nötig, daß
20 VEGF am Rezeptor bindet und eine Tyrosinphosphorylierung hervorgerufen
wird.

Eine direkte oder indirekte Inhibition des VEGF-Rezeptors (VEGF = vaskulärer
endothelialer Wachstumsfaktor) kann zur Behandlung derartiger Erkrankungen
25 und anderer VEGF-induzierter pathologischer Angiogenese und vaskularer
permeabler Bedingungen, wie Tumor-Vaskularisierung, verwendet werden.
Beispielsweise ist bekannt, daß durch lösliche Rezeptoren und Antikörper
gegen VEGF das Wachstum von Tumoren gehemmt werden kann.

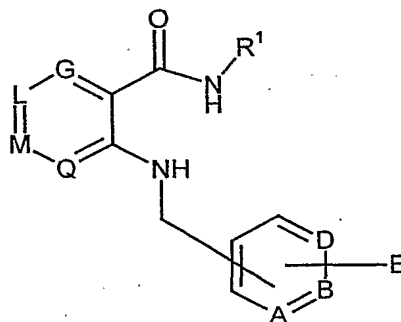
30 Aus der WO 00/27819 sind Anthranylsäureamide bekannt, die als Arzneimittel
zur Behandlung von Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma,
Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie,

Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, zum Einsatz kommen.

Eine starke Angiogenese ist Voraussetzung der Wucherung von extrauterinem Endometrium bei der Endometriose. Die Angiogenesehemmung läßt sich daher auch zur Therapie dieser Krankheitsform verwenden, die schmerzhaften Zustände verursacht und häufig zur Unfruchtbarkeit führt.

Die bekannten Verbindungen sind in den angegebenen Indikationen zwar allgemein wirksam, aber ihre Wirksamkeit geht in der Regel einher mit einer Toxizität und einer schlechteren Verträglichkeit des Medikaments. Es besteht daher ein Wunsch nach einerseits wirksameren und andererseits toxikologisch unbedenklicheren Verbindungen, die darüberhinaus auch noch besser verträglich sein sollten.

Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I),

in der

- A, B und D unabhängig voneinander für ein Stickstoff- oder Kohlenstoff-Atom stehen, wobei mindestens ein Stickstoff-Atom im Ring enthalten ist,
- E für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkyl oder mit der Gruppe -OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴ oder -SO₂R⁴ substituiertes Aryl oder Hetaryl steht, oder für die Gruppe -COOR⁸, -CONR²R³, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -SCN, -PO(OR¹²)(OR¹³), -CH=CH-COR⁹ oder -C ≡ C-R⁹ steht,
- 10 G für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht,
- L für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht,
- M für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht,
- Q für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht, wobei im Ring maximal ein Stickstoff-Atom steht,
- 15 X für Wasserstoff, Halogen oder für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyloxy oder C₁-C₆-Carboxyalkyl steht,
- R¹ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁-C₆-Alkyl und/oder mit der Gruppe -NR²R³ substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₁₂-Alkyl oder C₂-C₁₂-Alkenyl steht; oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyloxy, C₁-C₆-Alkyl und/oder mit der Gruppe -NR²R³ substituiertes C₃-C₁₀-Cycloalkyl oder C₃-C₁₀-Cycloalkenyl steht; oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyloxy, C₂-C₆-Alkenyl, Aryl-C₁-C₆-alkyloxy, Aralkyloxy, C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-alkyl oder mit der Gruppe =O, -SO₂R⁴, OR⁵, -R⁵ oder -PO(OR¹²)(OR¹³) substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,
- 25
- 30 R² und R³ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkyl oder

- mit der Gruppe $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{OR}^5$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl-OR}^5$, $-\text{SR}^4$, $-\text{SOR}^4$ oder $-\text{SO}_2\text{R}^4$ substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkenyl}$, Aryl oder Hetaryl steht, oder
- R^2 und R^3 gemeinsam mit dem Stickstoff-Atom einen $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Ring}$ bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Stickstoff-, Schwefel- oder Sauerstoffatom im Ring enthalten kann, oder die Gruppe $-\text{N}(\text{R}^{10})$ enthalten kann, und der gegebenenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Halo- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Aryl oder mit der Gruppe $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^4$, $-\text{SOR}^4$ oder $-\text{SO}_2\text{R}^4$ substituiert sein kann,
- R^4 für Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Aryl, Hetaroaryl oder für die Gruppe $-\text{NR}^2\text{R}^3$ steht,
- R^5 für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkyl}$, Halo- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl}$ oder Halo- $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl}$ steht, oder für $\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{-Alkyl}$ steht, welches ein- oder mehrfach mit Sauerstoff unterbrochen ist, oder für die Gruppe $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^2\text{R}^3$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, oder $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ steht,
- R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ stehen, oder
- R^6 und R^7 gemeinsam einen 5 bis 7 gliedrigen Ring bilden, der ein Sauerstoff- oder Schwefel-Atom oder die Gruppe $-\text{N}(\text{R}^{10})$ enthalten kann,
- R^8 für Wasserstoff oder für gegebenenfalls mit Halogen ein- oder mehrfach substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, Benzyl, Aryl oder Hetaryl steht,
- R^9 für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Tri- $\text{C}_{1-6}\text{-alkylsilyl}$, Aryl, Hetaryl oder für die Gruppe $-\text{COR}^{11}$ steht,
- R^{10} für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder Aryl steht,
- R^{11} für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder für die Gruppe $-\text{NR}^2\text{R}^3$ steht, und
- R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren, Enantiomeren und Salze, die oben aufgeführten Nachteile überwinden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen verhindern eine Tyrosin-phosphorylierung bzw. stoppen die persistente Angiogenese und damit das Wachstum und ein Ausbreiten von Tumoren, wobei sie sich insbesondere durch eine geringere Inhibition von Isoformen des Cytochroms P 450 (2C9 und 2C19) auszeichnen.

Viele Arzneimittel werden über diese Isoformen abgebaut. Bei einer Inhibierung dieser Isoformen steigt der Plasmaspiegel dieser Arzneimittel an, was zu unerwünschten Nebenwirkungen führen kann.

- 10 Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, Pentyl, Isopentyl oder Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl zu verstehen.
- 15 Unter Alkoxy ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest, wie beispielsweise Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy, Isopropyloxy, Butyloxy, Isobutyloxy, sek. Butyloxy, Pentyloxy, Isopentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy, Octyloxy, Nonyloxy, Decyloxy, Undecyloxy oder Dodecyloxy zu verstehen.
- 20 Unter Cycloalkyl sind monocyclische Alkylringe wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl, aber auch bicyclische Ringe oder tricyclische Ringe wie zum Beispiel Adamantanyl zu verstehen.
- 25 Unter Cycloalkenyl ist jeweils Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononenyl oder Cyclodecenyl zu verstehen, wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den Einfachbindungen erfolgen kann.
- 30 Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

Unter Alkenyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkenyl-Rest zu verstehen, der 2 - 6, bevorzugt 2 - 4 C-Atome enthält. Beispielsweise seien die folgenden Reste genannt: Vinyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl, 2-Methyl-prop-1-en-1-yl, But-1-en-3-yl, But-3-en-1-yl, Allyl.

Der Arylrest hat jeweils 6 - 12 Kohlenstoffatome wie beispielsweise Naphthyl, Biphenyl und insbesondere Phenyl.

10 Der Heteroarylrest umfaßt jeweils 3 - 16 Ringatome und kann anstelle des Kohlenstoffs ein- oder mehrere, gleiche oder verschiedene Heteroatome, wie Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel im Ring enthalten, und kann mono-, bi- oder tricyclisch sein, und kann zusätzlich jeweils benzokondensiert sein.

15 Beispielsweise seien genannt:

Thienyl, Furanyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Oxadiazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, etc. und Benzoderivate davon, wie z. B. Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Indolyl, Isoindolyl, etc.; oder Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, etc. und Benzoderivate davon, wie z. B. Chinolyl, Isochinolyl, etc.; oder
20 Azocinyl, Indolizinyll, Purinyl, etc. und Benzoderivate davon; oder Cinnolinyll, Phthalazinyl, Chinazolinyl, Chinoxalinyll, Naphthyridinyl, Pteridinyl, Carbazolyl, Acridinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxazinyl, Xanthenyl, Oxepinyl, etc.

25 Der Aryl- und der Heteroarylrest kann jeweils 1-, 2- oder 3-fach gleich oder verschieden substituiert sein mit Hydroxy, Halogen, C₁₋₄-Alkoxy, mit C₁₋₄-Alkyl, ein oder mehrfach mit Halogen substituiertes C₁₋₄-Alkyl.

Ist eine saure Funktion enthalten, sind als Salze die physiologisch verträglichen
30 Salze organischer und anorganischer Basen geeignet wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-glukamin, Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexadiamin, Ethanolamin, Glukosamin,

Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.

Ist eine basische Funktion enthalten sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Fumarsäure u.a.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I beinhalten auch die möglichen tautomeren Formen und umfassen die E- oder Z-Isomeren oder, falls ein chirales Zentrum vorhanden ist, auch die Racemate und Enantiomeren.

Als besonders wirksam haben sich solche Verbindungen der allgemeinen Formel I erwiesen, in der

- 15 A, B und D unabhängig voneinander für ein Stickstoff- oder Kohlenstoff-Atom stehen, wobei mindestens ein Stickstoff-Atom im Ring enthalten ist,
- E für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkyl oder mit der Gruppe -OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴ oder -SO₂R⁴ substituiertes Aryl oder Hetaryl steht, oder für die Gruppe -COOR⁸, -CONR²R³, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -SCN, -PO(OR¹²)(OR¹³), -CH=CH-COR⁹ oder -C ≡ C-R⁹ steht,
- 20 G für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht,
- 25 L für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht,
- M für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht,
- Q für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht, wobei im Ring maximal ein Stickstoff-Atom steht,
- X für Wasserstoff, Halogen oder für unsubstituiertes oder gegebenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyloxy oder C₁-C₆-Carboxyalkyl steht,
- 30

- R¹ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyloxy, C₂-C₆-Alkenyl, Aryl-C₁-C₆-alkyloxy, Aralkyloxy, C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-alkyl oder mit der Gruppe =O, -SO₂R⁴, OR⁵, -R⁵ oder -PO(OR¹²)(OR¹³) substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,
- 5 R² und R³ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkyl oder mit der Gruppe -NR⁶R⁷, -OR⁵, C₁-C₆-Alkyl-OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴ oder -SO₂R⁴ substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₆-Cycloalkenyl, Aryl oder Hetaryl steht, oder
- 10 R² und R³ gemeinsam mit dem Stickstoff-Atom einen C₃-C₈-Ring bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Stickstoff-, Schwefel- oder Sauerstoffatom im Ring enthalten kann, oder die Gruppe -N(R¹⁰) enthalten kann, und der gegebenenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkyl, Aryl oder mit der Gruppe -OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴ oder -SO₂R⁴ substituiert sein kann,
- 15 R⁴ für Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, Aryl, Hetaroaryl oder für die Gruppe -NR²R³ steht,
- 20 R⁵ für Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder Halo-C₃-C₆-Cycloalkyl steht, oder für C₁-C₁₂-Alkyl steht, welches ein- oder mehrfach mit Sauerstoff unterbrochen ist, oder für die Gruppe -(CH₂)₂NR²R³, -CH₂CN, oder -CH₂CF₃ steht,
- 25 R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen, oder
- R⁶ und R⁷ gemeinsam einen 5 bis 7 gliedrigen Ring bilden, der ein Sauerstoff- oder Schwefel-Atom oder die Gruppe -N(R¹⁰)- enthalten kann,
- 30 R⁸ für Wasserstoff oder für gegebenenfalls mit Halogen ein- oder mehrfach substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Benzyl, Aryl oder Hetaryl steht,

- R⁹ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Tri-C₁-C₆-alkylsilyl, Aryl, Hetaryl oder für die Gruppe -COR¹¹ steht,
- R¹⁰ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder Aryl steht,
- R¹¹ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder für die Gruppe -NR²R³ steht, und
- 5 R¹² und R¹³ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren, Enantiomeren und Salze.

Inbesondere wirksam sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in
10 der

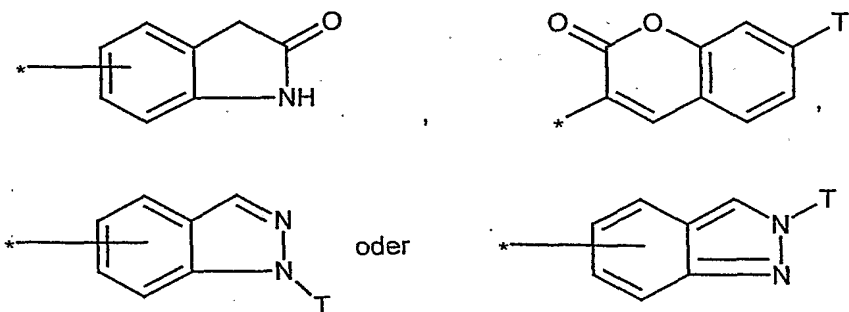
- A, B und D unabhängig voneinander für ein Stickstoff- oder Kohlenstoff-Atom stehen, wobei mindestens ein Stickstoff-Atom im Ring enthalten ist,
- E für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit
15 Halogen, Cyano, C₁-C₆Alkyl, C₁-C₆Alkoxy, Halo- C₁-C₆Alkyl oder mit der Gruppe -OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴ oder -SO₂R⁴ substituiertes Aryl oder Hetaryl steht, oder für die Gruppe -COOR⁸, -CONR²R³, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -SCN, -PO(OR¹²)(OR¹³), -CH=CH-COR⁹ oder -C ≡ C-R⁹ steht,
- 20 G für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht,
- L für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht,
- M für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht,
- Q für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht, wobei im Ring maximal ein Stickstoff-Atom steht,
- 25 X für Wasserstoff oder Halogen steht,
- R¹ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁-C₆-Alkyl, Halo- C₁-C₆-alkyl oder mit der Gruppe -SO₂R⁴, OR⁵, -R⁵ oder -PO(OR¹²)(OR¹³) substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,
- 30 R² und R³ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkyl oder

- mit der Gruppe $-NR^6R^7$, $-OR^5$, C_1-C_6 -Alkyl- OR^5 , $-SR^4$, $-SOR^4$ oder $-SO_2R^4$ substituiertes C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_6 -Cycloalkyl, C_3-C_6 -Cycloalkenyl, Aryl oder Hetaryl steht, oder
- 5 R^2 und R^3 gemeinsam mit dem Stickstoff-Atom einen C_3-C_8 -Ring bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Stickstoff-, Schwefel- oder Sauerstoffatom im Ring enthalten kann, oder die Gruppe $-N(R^{10})$ enthalten kann, und der gegebenenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C_1-C_6 -Alkyl, Halo- C_1-C_6 -Alkyl, Aryl oder mit der Gruppe $-OR^5$, $-SR^4$, $-SOR^4$ oder $-SO_2R^4$ substituiert sein kann,
- 10 R^4 für Hydroxy oder für die Gruppe $-NR^2R^3$ steht,
- R^5 für Wasserstoff, C_1-C_{12} -Alkyl oder für C_1-C_{12} -Alkyl steht, welches ein- oder mehrfach mit Sauerstoff unterbrochen ist, oder für die Gruppe $-(CH_2)_2NR^2R^3$, $-CH_2CN$, oder $-CH_2CF_3$ steht,
- 15 R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1-C_6 -Alkyl stehen, oder
- R^6 und R^7 gemeinsam einen 5 bis 7 gliedrigen Ring bilden, der ein Sauerstoff- oder Schwefel-Atom oder die Gruppe $-N(R^{10})$ enthalten kann,
- 20 R^8 für Wasserstoff oder für gegebenenfalls mit Halogen ein- oder mehrfach substituiertes C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Benzyl, Aryl oder Hetaryl steht,
- R^9 für Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, Tri- C_1-C_6 -alkylsilyl, Aryl, Hetaryl oder für die Gruppe $-COR^{11}$ steht,
- 25 R^{10} für Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl oder Aryl steht,
- R^{11} für Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl oder für die Gruppe $-NR^2R^3$ steht, und
- R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1-C_6 -Alkyl stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren, Enantiomeren und Salze.

30

Gute Eigenschaften haben solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

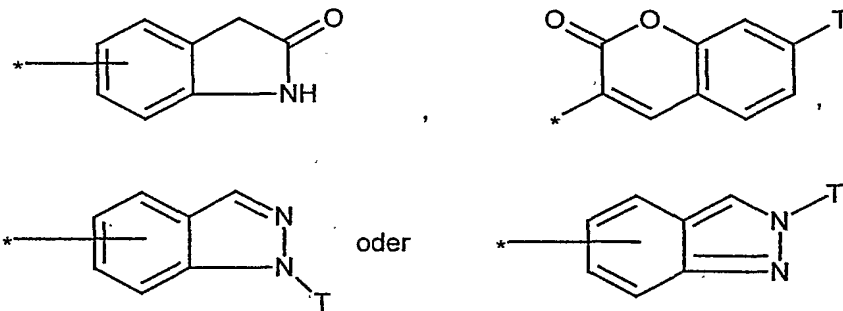
- A, B und D für ein Stickstoff- oder Kohlenstoff-Atom stehen, wobei mindestens ein Stickstoff-Atom im Ring enthalten ist,
- E für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Halo-C₁₋₆-Alkyl oder mit der Gruppe -OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴ oder -SO₂R⁴ substituiertes Hetaryl steht, oder für die Gruppe -COOR⁸, -CONR²R³, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -SCN, -PO(OR¹²)(OR¹³), -CH=CH-COR⁹ oder -C≡C-R⁹ steht,
- 10 G für die Gruppe -C-X steht,
- L für die Gruppe -C-X steht,
- M für die Gruppe -C-X steht,
- Q für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht,
- X für Wasserstoff oder Halogen steht,
- 15 R¹ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-Alkyl, Halo-C₁₋₆-alkyl oder mit der Gruppe -SO₂R⁴, OR⁵, -R⁵ oder -PO(OR¹²)(OR¹³) substituiertes Phenyl, Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol, Imidazol, Pyrazol, Pyridin, Pyrimidin, Triazin, Chinolin, Isochinolin oder substituiert an der Gruppe
- 20



- steht, in der T für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl oder C₁₋₆-Alkoxy steht,
- R² und R³ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C₁₋₆-Alkyl, Phenyl, Hydroxy-C₁₋₆-Alkyl, Halo-C₁₋₆-Alkyl oder mit der Gruppe -NR⁸R⁷, -OR⁵, C₁₋₆-Alkyl-OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴ oder -
- 25

- SO₂R⁴ substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₆-Cycloalkenyl, Aryl oder Hetaryl steht, oder
- R² und R³ gemeinsam mit dem Stickstoff-Atom einen C₃-C₈-Ring bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Stickstoff-, Schwefel- oder Sauerstoffatom im Ring enthalten kann, oder die Gruppe -N(R¹⁰) enthalten kann, und der gegebenenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkyl, Aryl oder mit der Gruppe -OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴ oder -SO₂R⁴ substituiert sein kann,
- R⁴ für Hydroxy oder für die Gruppe -NR²R³ steht,
- R⁵ für Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl oder für C₁-C₁₂-Alkyl steht, welches ein- oder mehrfach mit Sauerstoff unterbrochen ist, oder für die Gruppe -(CH₂)₂NR²R³, -CH₂CN, oder -CH₂CF₃ steht,
- R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen, oder
- R⁶ und R⁷ gemeinsam einen 5 bis 7 gliedrigen Ring bilden, der ein Sauerstoff- oder Schwefel-Atom enthalten kann,
- R⁸ für Wasserstoff oder für gegebenenfalls mit Halogen ein- oder mehrfach substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Benzyl, Aryl oder Hetaryl steht, und
- R⁹ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder Tri-C₁-C₆-alkylsilyl steht, und
- R¹² und R¹³ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren, Enantiomeren und Salze.
- Hervorragende Eigenschaften haben solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der
- A, B und D unabhängig voneinander für ein Stickstoff- oder Kohlenstoff-Atom stehen, wobei mindestens ein Stickstoff-Atom im Ring enthalten ist,
- E für Thienyl, Pyridyl oder für die Gruppe -COOR⁸, -CONR²R³ oder

- $-C \equiv C-R^9$ steht,
 G für die Gruppe $-C-X$ steht,
 L für die Gruppe $-C-X$ steht,
 M für die Gruppe $-C-X$ steht,
 5 Q für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe $-C-X$ steht,
 X für Wasserstoff oder Halogen steht,
 R¹ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-alkyl oder mit der Gruppe $-SO_2R^4$, OR⁵, $-R^5$ oder – PO(OR¹²)(OR¹³) substituiertes Phenyl, Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol, Imidazol, Pyrazol, Pyridin, Pyrimidin, Triazin, Chinolin oder Isochinolin oder substituiert an der Gruppe



- steht, in der T für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy steht,
 15 R² und R³ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl oder mit der Gruppe $-NR^6R^7$, $-OR^5$ oder C₁-C₆-Alkyl-OR⁵, substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Phenyl oder Pyridyl steht, oder
 20 R² und R³ gemeinsam mit dem Stickstoff-Atom einen C₃-C₈-Ring bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Stickstoff- oder Sauerstoffatom im Ring enthalten kann, und der gegebenenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann,
 R⁴ für Hydroxy oder für die Gruppe $-NR^2R^3$ steht,
 25 R⁵, R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen,

oder

- R⁶ und R⁷ gemeinsam einen 5 bis 7 gliedrigen Ring bilden, der ein Sauerstoff- oder Schwefel-Atom enthalten kann,
- R⁸ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder Benzyl steht, und
- 5 R⁹ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder Tri-C₁-C₆-alkylsilyl steht, und
- R¹² und R¹³ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.
- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie deren physiologisch verträglichen Salze verhindern eine Tyrosinphosphorylierung bzw. stoppen die persistente Angiogenese und damit das Wachstum und ein Ausbreiten von Tumoren, wobei sie sich insbesondere durch eine geringere Inhibition von Isoformen des Cytochroms P 450 (2C9 und 2C19) auszeichnen. Die Medikation mit den
- 15 erfindungsgemäßen Verbindungen kann daher auch ohne Rücksicht auf begleitend verabreichte Arzneimittel, die über diese Isoformen abgebaut werden, risikolos erfolgen.
- 20 Die Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salze sind auf Grund ihrer inhibitorischen Aktivität in Bezug auf Phosphorylierung des VEGF-Rezeptors als Arzneimittel verwendbar. Auf Grund ihres Wirkprofils eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Erkrankungen, die durch eine persistente Angiogenese hervorgerufen oder
- 25 gefördert werden.
- Da die Verbindungen der Formel I als Inhibitoren der Tyrosinkinasen VEGFR-1 und VEGFR-2 identifiziert werden, eignen sie sich insbesondere zur Behandlung von solchen Krankheiten, die durch die über den VEGF-Rezeptor
- 30 ausgelöste persistente Angiogenese oder eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität hervorgerufen oder gefördert werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Inhibitoren der Tyrosinkinasen VEGFR-1 und VEGFR-2, bzw. KDR und FLT.

- 5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Arzneimittel zur Behandlung von Tumoren bzw. deren Verwendung.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können entweder alleine oder in Formulierung als Arzneimittel zur Behandlung von Psoriasis, Kaposi Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Endometriose, Crohns
10 disease; Hodgkins disease, Leukämie, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und
15 Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen
20 von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, als Immunsuppressiva, zur Unterstützung der narbenfreien Wundheilung, bei Altersflecken und bei Kontaktdermatitis zum Einsatz kommen.

Bei der Behandlung von Verletzungen des Nervengewebes kann mit den
25 erfindungsgemäßen Verbindungen eine schnelle Narbenbildung an den Verletzungsstellen verhindert werden, d. h. es wird verhindert, daß die Narbenbildung eintritt, bevor die Axone wieder Verbindung miteinander aufnehmen. Damit würde eine Rekonstruktion der Nervenverbindungen erleichtert.

Ferner kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen die Ascites-Bildung bei Patienten unterdrückt werden. Ebenso lassen sich VEGF bedingte Ödeme unterdrücken.

- 5 Die Lymphangiogenese spielt eine wichtige Rolle bei der lymphogenen Metastasierung (Karpanen, T. et al., Cancere Res. 2001 Mar 1, 61(5): 1786-90, Veikkola T. et al., EMBO J. 2001, Mar 15; 20 (6): 1223-31).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen nun ebenfalls hervorragende
10 Wirkung als VEGFR Kinase 3 - Inhibitoren und eignen sich daher auch als wirksame Inhibitoren der Lymphangiogenese.

Durch eine Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen wird nicht nur eine Reduzierung der Größenentwicklung von Metastasen, sondern auch eine Verringerung der Anzahl der Metastasen erreicht.

- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch wirksam bei Erkrankungen, die mit übermäßiger Lymphangiogenese verbunden sind und daher zum Lymphangiohyperplasie und -dysplasie-Syndrom gerechnet werden. Derartige Arzneimittel, deren Formulierungen und Verwendungen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

20

Die Erfindung betrifft somit ferner die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung als, bzw. zur Behandlung von Psoriasis, Kaposi Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Endometriose, Crohns disease, Hodgkins disease,
25 Leukämie, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen,
30 wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach

dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, als Immunsuppressiva, als Unterstützung bei der narbenfreien Wundheilung, bei Altersflecken und bei Kontaktdermatitis.

- 5 Ferner kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen die Ascites-Bildung bei Patienten unterdrückt werden. Ebenso lassen sich VEGF bedingte Ödeme unterdrücken.

10 Zur Verwendung der Verbindungen der Formel I als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die
15 pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.

20

Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

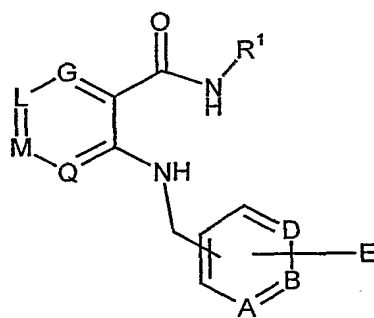
- 25 Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

30 Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in

flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff oder bei Bedarf ein oder mehrere Geschmacksstoffe beigelegt ist.

- Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5-1000 mg, vorzugsweise 50-200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.
- Die oben beschriebenen Formulierungen und Darreichungsformen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

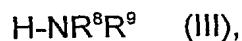
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach an sich bekannten Methoden. Beispielsweise gelangt man zu Verbindungen der allgemeinen Formel I dadurch, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II,



(II),

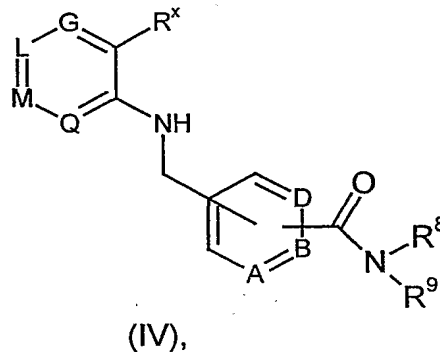
- 20 worin A, B, D, G, L, M, Q, W und R¹ die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und E für eine Carbonsäure -COOH steht, in einem geeigneten Lösungsmittel und einer geeigneten organischen Base, mit einem Amin der allgemeinen Formel III

25



worin R^8 und R^9 die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben, nach an sich literaturbekannten Verfahren umgesetzt oder wenn E eine Nitrilgruppe bedeutet, das Nitril zum Amid verseift, oder eine Verbindung der allgemeinen Formel IV

5



worin A, B, D, G, L, M, Q, W, R^8 und R^9 die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und R^x eine Ester- oder Säuregruppe bedeutet, in das entsprechende Amid überführt.

10

Die Amidbildung erfolgt nach literaturbekannten Methoden.

Zur Amidbildung kann man von einem entsprechenden Ester ausgehen. Der Ester wird nach J. Org. Chem. 1995, 8414 mit Aluminiumtrimethyl und dem entsprechenden Amin in Lösungsmitteln wie Toluol bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umgesetzt. Enthält das Molekül zwei Estergruppen, werden beide in das gleiche Amid überführt. Statt Aluminiumtrimethyl kann man auch Natriumhexamethyldisilazid verwenden.

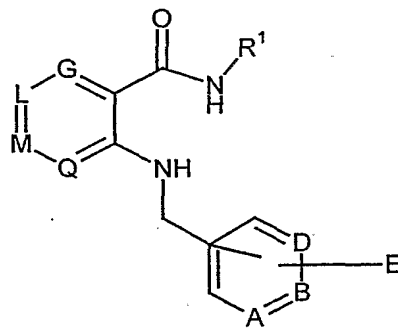
15

Zur Amidbildung stehen aber auch alle aus der Peptidchemie bekannten Verfahren zur Verfügung. Beispielsweise kann die entsprechende Säure in aprotischen polaren Lösungsmitteln wie zum Beispiel Dimethylformamid über eine aktiviertes Säurederivat, zum Beispiel erhältlich mit Hydroxybenzotriazol und einem Carbodiimid wie zum Beispiel Diisopropylcarbodiimid oder auch mit vorgebildeten Reagenzien wie zum Beispiel HATU (Chem. Comm. 1994, 201), oder BTU, bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des

20
25

Lösungsmittels vorzugsweise bei 80°C mit dem Amin umgesetzt werden. Für die Amidbildung kann auch das Verfahren über das gemischte Säureanhydrid, Imidazolid oder Azid eingesetzt werden.

- 5 Nitrile lassen sich nach literaturbekannten Verfahren zu Amiden verseifen. Sehr effektiv ist die Umsetzung mit Kaliumkarbonat und Wasserstoffperoxid in einem aprotischen polaren Lösungsmittel wie Dimethylsulfoxid vorzugsweise bei Raumtemperatur nach Synthesis, 1989, 949.
- 10 Weiterhin lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I dadurch herstellen, daß man eine Verbindung der Allgemeinen Formel IIa



(IIa),

15 worin A, B, D, G, L, M, Q, W und R¹ die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und E ein Halogen oder ein O-Sulfonat, wie z.B. ein Chlor-, Brom- oder Iodat, ein O-Trifluormethansulfonat oder O-

20 Methylsulfonat bedeutet,

- a. mit geeignet substituierten terminalen Alkenen in einer *Heck*-Reaktion (cf. „Palladium Reagents in Organic Syntheses“, Academic Press 1985, New York, S. 179ff.) oder mit Vinylboronsäuren oder Vinylboronsäureestern in einer *Suzuki*-Reaktion (cf. Tetrahedron Lett. 1983, 39, 3271ff.) oder mit Vinylstannanen in einer *Stille*-Reaktion (cf. Pure & Appl. Chem. 1985, 57, 1771) umgesetzt wird, oder
- 25

- b. mit beliebig substituierten terminalen Alkinen beispielsweise nach der Methode von *Stephens-Castro* (cf. J. Org. Chem. 1963, 28, 3313ff.) oder Palladium-katalysiert nach der Methode von *Sonogashira* (cf. „Comprehensive Organic Synthesis: Carbon-Carbon σ -Bond Formation“, Pergamon Press 1991, Oxford UK, Volume 3, S. 551ff.) gekuppelt wird, oder
- 5 c. mit Aryl- und Hetarylbor säuren oder deren Estern in einer *Suzuki*-Reaktion (cf. Acc. Chem. Res. 1991, 63, 419ff. oder J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020ff.), oder mit Aryl- und Hetarylstannanen in einer *Stille*-Reaktion (cf. Angew. Chem. 1986, 98, 504ff. oder Angew. Chem. Int. Ed. 1999, 38, 2411ff.) oder mit Aryl- und Hetaryl-Grignardverbindungen oder den analogen
- 10 Zinkorganischen Derivaten in einer *Negishi*-Reaktion (cf. „Metal-catalyzed Cross-coupling Reaction“ Eds. Diederich/Stang, Wiley-VCH 1998, New York, Chapter 1 oder auch J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 2719ff.) gekuppelt wird, oder
- 15 d. in einer Palladium-katalysierten Carbonylierung unter 1 bis 20 bar Kohlenmonoxidatmosphäre in Dimethylformamid in Gegenwart des entsprechenden Alkohols (cf. „Palladium Reagents in Organic Syntheses“, Academic Press 1985, New York, S. 352ff. oder Synth. Comm. 1997, 27, 515ff.) den entsprechenden Carbonsäureester überführt wird, oder
- 20 e. in einer Palladium-katalysierten Carbonylierung unter 1 bis 20 bar Kohlenmonoxidatmosphäre in Dimethylformamid-Wasser Gemischen in die entsprechende Carbonsäure überführt wird (cf. J. Org. Chem. 1981, 46, 4614ff.). Durch Verseifung der Carbonsäureester können ebenfalls die Carbonsäuren erhalten werden, oder
- 25 f. in einer Palladium-katalysierten Carbonylierung unter 1 bis 20 bar Kohlenmonoxidatmosphäre in Dimethylformamid in Gegenwart von Aminen die entsprechenden Carbonsäureamide hergestellt werden (cf. „Palladium Reagents in Organic Syntheses“, Academic Press 1985, New York, S. 352ff., Tetrahedron Lett. 1982, 23, 3383ff.). Die Synthese der Carbon-
- 30 säureamide kann ebenfalls aus Carbonsäureestern erfolgen; besonders bewährt hat sich hier die Methode nach *Weinreb* (cf. Tetrahedron Lett. 1977, 17, 4171ff., J. Org. Chem. 1995, 60, 8414ff.). Die Carbonsäureamide können

- ebenfalls aus den unter e) hergestellten Carbonsäuren synthetisiert werden; dazu stehen grundsätzlich alle aus der Peptidchemie bekannten Verfahren zur Verfügung (cf. Synthesis 1972, 453-63 oder „Comprehensive Organic Transformations“, Wiley-VCH 1989, New York, 972-6). Beispielsweise kann
- 5 die entsprechende Carbonsäure in aprotischen polaren Lösungsmitteln, wie zum Beispiel Dimethylformamid, über ein aktiviertes Carbonsäurederivat, beispielsweise erzeugt durch Zugabe von Carbonyldiimidazol, bei Temperaturen zwischen 0-120 °C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, mit Aminen umgesetzt werden, wie zum Beispiel HATU (Chem. Comm. 1994, 201), oder
- 10 g. mit Thioalkylen, -arylen und -hetarylen direkt, in Gegenwart von Basen, wie beispielsweise Kaliumhydrid oder Kaliumtertiärbutanolat oder Übergangsmetallen, wie beispielsweise Kupferspänen, Kupferchlorid oder -bromid oder Palladiumdichlorid in aprotischen Lösungsmitteln, wie beispielsweise Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Dimethylsulfoxid oder Xylol bei
- 15 Temperaturen zwischen 20-200 °C das entsprechende Sulfid überführt wird. Die Durchführung der Reaktion in einer Mikrowellenapparatur kann sich dabei als vorteilhaft erweisen (cf. Tetrahedron 1983, 39, 4153ff.). Die Herstellung von 2-Thiosubstituierten Pyridylderivaten kann auch leicht aus dem 2-Pyridonderivat nach Thionylierung mit Phosphorpentasulfid (cf. Bull.
- 20 Soc. Chim. Fr.; 1953; 1001ff.) oder *Lawesson-Reagenz* (Tetrahedron 1984, 40, 2047ff.) und anschließender Alkylierung mit Alkylhalogeniden, vorzugsweise mit Alkyljodiden (cf. J. Org. Chem. 1999; 64, 7935-9) oder Alkylsulfonaten, vorzugsweise Alkyltrifluormethylsulfonaten, erfolgen.
- h. Durch Oxidation der Sulfide mit gängigen Oxidationsmitteln wie beispielsweise Wasserstoffperoxid, Natriumperodat, Tertiärbutoxyhypochlorit,
- 25 Natriumchlorit, Metachlorperbenzoesäure, Trifluorperessigsäure, Dimethyldioxiran, Cerammoniumnitrat oder Salpetersäure (cf. „Oxidations in Organic Chemistry“, ACS Washington 1990, S.252-63) in Lösungsmitteln, wie beispielweise Dichlormethan, Dichlorethan, Chloroform, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon, Dimethylsulfoxid,
- 30 Dimethoxyethan, Diglym, Tetraglym oder Wasser, bei Temperaturen zwischen 20°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels können die

entsprechenden Sulfoxide erhalten werden. Die so erhaltenen Sulfoxide können weiter zu den entsprechenden Sulfonen oxidiert werden; dieses wird beispielsweise durch Oxidationsmittel wie Wasserstoffperoxid, Kaliumpermanganat, Natriumperborat oder Kaliumhydrogenpersulfat (cf. Tetrahedron Lett. 1981, 22, 1287ff.) in Lösungsmitteln, wie beispielsweise Dichlormethan, Dichlorethan, Chloroform, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid oder Wasser, bei Temperaturen zwischen 20°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels erreicht. Die Behandlung von Sulfiden mit einem Überschuß der oben aufgeführten Oxidationsmittel führt direkt zu den entsprechenden Sulfonen (cf. „The chemistry of sulphones and sulfoxides“ in Patai, Wiley 1988, New York, S.165-231).

- i. Durch Oxidation der unter g) erhaltenen Thiole können die Chlorsulfonate hergestellt werden; besonders bewährt haben sich hier die Oxidation mit Chlor in wäßriger Salzsäure (cf. J. Org. Chem. 1999; 64, 5896-903) oder Tetrachlorkohlenstoff (cf. J. Med. Chem. 2000, 43, 843-58) oder mit Natriumhypochlorit in Schwefelsäure (cf. Tetrahedron Asymm. 1997; 8; 3559-62).
- j. Durch Umsetzung mit einem Gemisch aus Kupferrhodanid und Kaliumrhodanid in polar aprotischen Lösungsmitteln, wie beispielsweise Acetonitril, Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Diglym, Tetraglym, N-Methylpyrrolidinon können die entsprechenden Thiocyanate erhalten werden (cf. J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1989, 81ff). Aus diesen wiederum können durch Oxidation mit Hypochlorit die entsprechenden Sulfonsäurechloride erhalten werden.
- k. Durch Umsetzung der unter i) aufgeführten Chlorsulfonate mit Aminen, in Lösungsmitteln, wie beispielsweise Dichlormethan, Dichlorethan, Chloroform, Tetrahydrofuran, Ethylacetat, Acetonitril, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon, N,N-Dimethylacetamid, Dimethoxyethan oder Wasser, bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, können die entsprechenden Sulfonamide erhalten werden (cf. Tetrahedron 2000, 56, 8253-62).

- l. Durch Hydrolyse der unter i) erhaltenen Chlorsulfonate in Wasser oder wäßriger Lauge bei Temperaturen zwischen 5° und 100°C werden die entsprechenden Sulfonsäuren erhalten.
- 5 m. Durch Palladium-katalysierte Umsetzung mit O,O-Dialkylphosphiten in aprotischen Lösungsmitteln wie beispielsweise Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon, N,N-Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid oder Toluol in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bei Temperaturen zwischen 0° und der Siedetemperatur des Lösungsmittels, bevorzugt bei 80°C, können die
- 10 entsprechenden Phosphonate erhalten werden (cf. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1982, 55, 909ff.).
- n. Durch Metallierung, beispielsweise mit n-Butyllithium, sec-Butyllithium, tert.-Butyllithium, Methyllithium, Lithiumdiisopropylamid oder Ethylmagnesiumbromid, in aprotischen Lösungsmitteln wie beispielsweise Diethylether,
- 15 Tetrahydrofuran oder Dioxan, bei Temperaturen zwischen -100°C und 0°C, vorzugsweise bei -78°C in Tetrahydrofuran und Reaktion mit Isocyanaten können die entsprechenden Carbonsäureamide erhalten werden.
- o. Durch analoge Reaktionsführung wie unter n) beschrieben und Abfangen der metallierten Zwischenstufe mit Chlorameisensäureester können die
- 20 entsprechenden Carbonsäureester erhalten werden.
- p. Durch analoge Reaktionsführung wie unter n) beschrieben und Abfangen der metallierten Zwischenstufe mit Dimethylformamid, Ethylformiat oder N-Formylmorpholin können die entsprechenden Aldehyde erhalten werden.
- q. Durch analoge Reaktionsführung wie unter n) beschrieben und Abfangen
- 25 der metallierten Zwischenstufe mit Alkylhalogeniden oder Alkylsulfonaten, vorzugsweise Alkyljodide oder Alkyltrifluormethansulfonate, können die entsprechenden Pyridylalkylderivate ergeben.
- r. Durch Reduktion mit Wasserstoff in Gegenwart katalytischer Mengen Palladium-, Nickel- oder Rhodiummetall oder Salze dieser Metalle,
- 30 beispielsweise Palladium auf Aktivkohle in polar-protischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen, wie beispielsweise Methanol-Eisessig können

die unter a) hergestellten Pyridylalkene und die unter b) hergestellten Pyridylalkine in die entsprechenden Pyridylalkane übergeführt werden.

- 5 Die Reihenfolge der Verfahrensschritte kann in allen Fällen auch vertauscht werden.

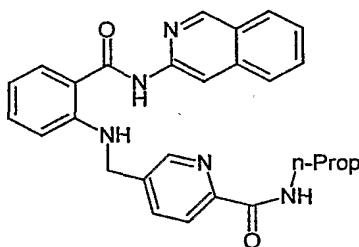
Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese

5 Beispiele zu beschränken.

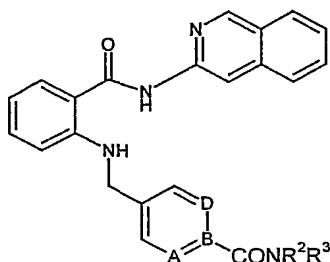
Beispiel 1

10 Herstellung von 5-{{2-(Isochinolin-3-ylcarbamoyl)-phenylamino}-methyl}-pyridin-2-carboxylic acid propylamid



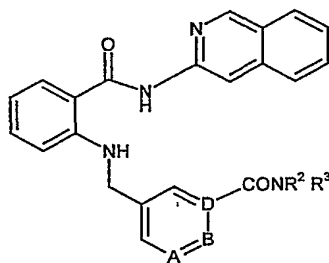
15 In 2,5 ml Dimethylformamid werden unter Argon und Feuchtigkeitsausschluss 50 mg (0,13 mMol) 5-{{2-(Isochinolin-3-ylcarbamoyl)-phenylamino}-methyl}-pyridin-2-carbonsäure und 42 mg (0,26 mMol) Carbonyldiimidazol eingetragen und 30min bei Raumtemperatur gerührt. Man fügt dann 15 mg (0,26 mMol) n-Propylamin zu dem Ansatz und rührt 12h bei Raumtemperatur weiter. Es wird
20 dann mit Wasser auf ca. 30ml verdünnt und dreimal mit je 20 ml Essigester ausgeschüttelt. Die gesammelte organische Phase wird getrocknet, filtriert und eingeeengt und der Rückstand über eine Flash Säule (5 g; Isolute flash silica, Fa. Separtis) mit einem Gradienten von 100% Hexan auf 50% Hexan und 50% Essigester chromatographiert. Man erhält 45 mg (79 % der Theorie) 5-{{2-(Isochinolin-3-ylcarbamoyl)-phenylamino}-methyl}-pyridin-2-carboxylic acid
25 propylamid mit einem Molpeak im MS m/e= 439.

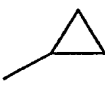
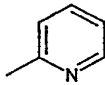
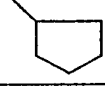
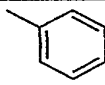
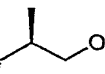
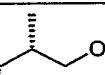
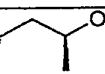
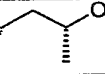
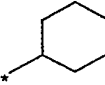
In analoger Verfahrensweise werden auch die nachfolgenden Beispiele hergestellt:

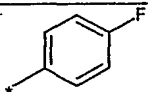
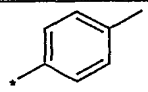
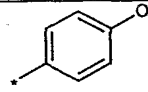
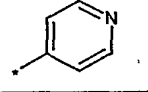
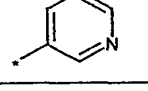
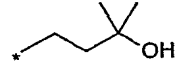
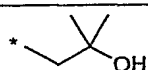

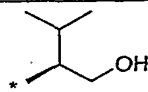
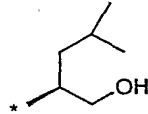


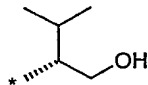
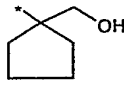
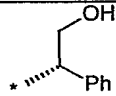
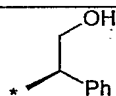
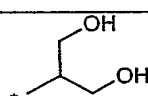
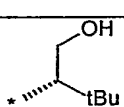
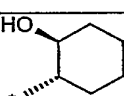
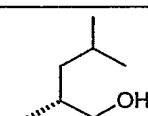
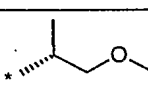
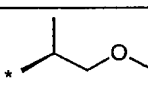
5

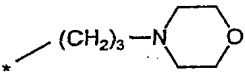
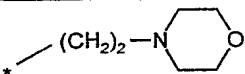
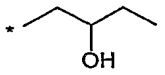
Beispiel Nr.	A	B	D	R ²	R ³	MW	Smp. [°C] / MS Molpeak (m/e)
1.1	C	C	N	-CH ₃	-CH ₃	425,49	
1.2	C	C	N	-CH(CH ₃) ₂	H	439,52	Harz/ 439
1.3	C	C	N		H	437,50	Harz/ 437
1.4	C	C	N	-CH ₂ CF ₃	H		
1.5	C	C	N	-(CH ₂) ₂ -OH	H	441,49	Harz/ 441
1.6	C	C	N	-(CH ₂) ₃ -OH	H	455,52	Harz/ 455
1.7	C	C	N	-(CH ₂) ₄ -OH	H	469,54	Harz/ 469
1.8	C	C	N		H	455,52	155
1.9	C	C	N		H	455,52	Harz/455
1.10	C	C	N		H	455,52	109
1.11	C	C	N		H	455,52	82
1.12	C	C	N			483,87	Harz/ 483
1.13	C	C	N	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	H	468,	/468
1.14	C	C	N	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	H	482,59	/469

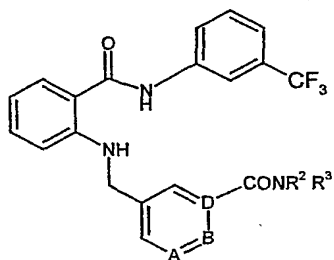


Beispiel Nr.	A	B	D	R ²	R ³	MW	Smp. [°C] / MS Molpeak (m/e)
1.15	C	N	C	-CH ₃	-CH ₃	425,49	106
1.16	C	N	C	-CH ₃	H	411,46	180
1.17	C	N	C	-C ₂ H ₅	H	425,49	165
1.18	C	N	C		H	437,50	172
1.19	C	N	C	-(CH ₂) ₂ -OH	H	441,49	136
1.20	C	N	C		H	474,52	207
1.21	C	N	C		H	465,55	94
1.22	C	N	C		H	473,53	187
1.23	C	N	C	-C ₃ H ₇	H	439,52	96
1.24	C	N	C	-CH(CH ₃) ₂	H	439,52	174
1.25	C	N	C		H	455,52	103
1.26	C	N	C		H	455,52	110
1.27	C	N	C		H	455,52	105
1.28	C	N	C		H	455,52	100
1.29	C	N	C		H	479,58	110

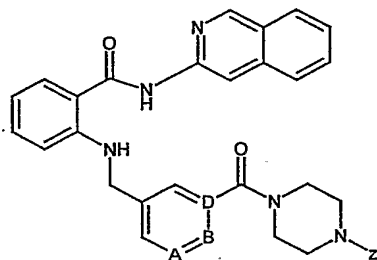
Beispiel Nr.	A	B	D	R ²	R ³	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
1.30	C	N	C		H	491,52	204
1.31	C	N	C		H	487,56	151
1.32	C	N	C	-(CH ₂) ₃ -OH	H	455,52	65
1.33	C	N	C	-(CH ₂) ₅ -OH	H	483,57	70
1.34	C	N	C	-(CH ₂) ₄ -OH	H	469,54	70
1.35	C	N	C	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	H	455,52	98
1.36	C	N	C	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	H	482,59	95
1.37	C	N	C		H	503,56	190
1.38	C	N	C		H	474,52	190
1.39	C	N	C		H	474,52	105
1.40	C	N	C		H	483,57	75
1.41	C	N	C		H	469,54	50
1.42	C	N	C		H	469,54	170
1.43	C	N	C	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	455,52	67
1.44	C	N	C		H	483,57	86
1.45	C	N	C		H	497,6	86

Beispiel Nr.	A	B	D	R ²	R ³	MW	Smp. [°C] / MS Molpeak (m/e)
1.46	C	N	C		H	483,57	66
1.47	C	N	C		H	495,58	148
1.48	C	N	C		H	517,58	78
1.49	C	N	C		H	517,58	91
1.50	C	N	C		H	471,51	85
1.51	C	N	C		H	497,59	98
1.52	C	N	C	CH ₂ CF ₃	H	479,46	96
1.53	C	N	C		H	495,58	127
1.54	C	N	C		H	497,59	96
1.55	C	N	C		H	469,54	78
1.56	C	N	C		H	469,54	78

Beispiel Nr.	A	B	D	R ²	R ³	MW	Smp. [°C] / MS Molpeak (m/e)
1.57	C	N	C		H	510,59	
1.58	C	N	C		H	524,62	
1.59	C	N	C		H	469,54	

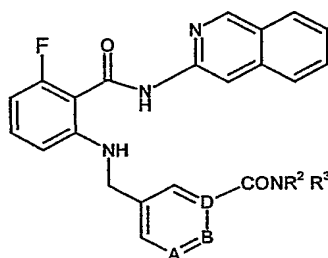


Beispiel Nr.	A	D	B	R ²	R ³	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
1.60	C	C	N	-CH(CH ₂ OH) ₂	H	488,46	97
1.61	C	C	N	-(CH ₂) ₃ OH	H	500,52	125
1.62	C	C	N	-(CH ₂) ₂ -OMe	H	472,46	67
1.63	C	C	N	-(CH ₂) ₅ OH	H	500,52	92
1.64	C	C	N	-(CH ₂) ₄ OH	H	486,49	73
1.65	C	C	N		H	472,46	82
1.66	C	C	N		H	472,46	73
1.67	C	C	N		H	472,46	87
1.68	C	C	N		H	472,46	93
1.69	C	C	N		H	486,49	67
1.70	C	C	N		H	500,52	67
1.71	C	C	N	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	H	485,51	82
1.72	C	C	N	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	H	499,53	74
1.73	C	C	N		H	491,47	142
1.74	C	C	N		H	491,47	104
1.75	C	C	N		H	491,47	73



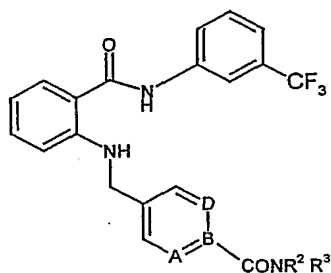
Beispiel Nr.	A	B	D	Z	MW	Smp. [°C] / MS Molpeak (m/e)
1.76	C	N	C	-CH ₃	480,57	99

5

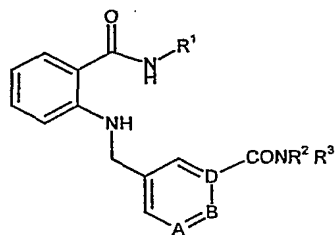


Beispiel Nr.	A	B	D	R ²	R ³	MW	Smp. [°C] / MS Molpeak (m/e)
1.77	C	N	C		H	473,50	
1.78	C	N	C		H	473,50	
1.79	C	N	C		H	473,50	
1.80	C	N	C		H	473,50	
1.81	C	N	C	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	H	486,54	

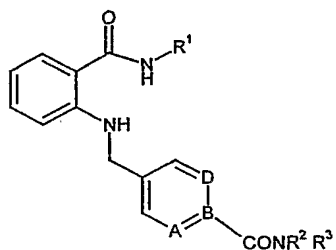
10



Beispiel Nr.	A	B	D	R ²	R ³	MW	Smp. [°C] oder MS Molpeak (m/e)
1.82	C	C	N	-(CH ₂) ₃ OH	H	500,52	80
1.83	C	C	N		H	472,46	50
1.84	C	C	N		H	472,46	83
1.85	C	C	N		H	472,46	129
1.86	C	C	N		H	491,47	150
1.87	C	C	N		H	491,47	148
1.88	C	C	N	-(CH ₂) ₅ OH	H	500,52	101
1.89	C	C	N	-CH(CH ₂ OH) ₂	H	488,46	144
1.90	C	C	N	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	H	499,53	117
1.91	C	C	N	-(CH ₂) ₂ -OMe	H	472,46	54
1.92	C	C	N		H	491,47	121
1.93	C	C	N	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	H	485,51	139
1.94	C	C	N		H	500,52	70
1.95	C	C	N		H	486,49	88
1.96	C	C	N		H	472,46	76
1.97	C	C	N	-(CH ₂) ₄ OH	H	488,52	



Beispiel Nr.	A	B	D	R¹	R²	R³	MW	Smp. [°C] / MS Molpeak (m/e)
1.98	C	N	C			H	459,50	
1.99	C	N	C			H	458,51	
1.100	C	N	C			H	458,51	
1.101	C	N	C			H	444,49	
1.102	C	N	C			H	444,49	
1.103	C	N	C			H	458,51	
1.104	C	N	C			H	458,51	
1.105	C	N	C			H	444,49	
1.106	C	N	C			H	444,49	

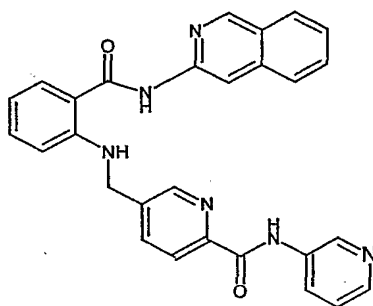


Beispiel Nr.	A	D	B	R¹	R²	R³	MW	Smp. [°C] / MS Molpeak (m/e)
1.107	C	N	C			H	459,50	160,7
1.108	C	N	C			H	459,50	123,8
1.109	C	N	C			H	459,50	123
1.110	C	N	C			H	459,50	
1.111	C	N	C			H	502,52	199,2
1.112	C	N	C			H	502,52	180,4
1.113	C	N	C			H	502,52	
1.114	C	N	C			H	499,56	
1.115	C	N	C			H	499,56	174
1.116	C	N	C			H	499,56	173,8

Beispiel Nr.	A	D	B	R ¹	R ²	R ³	MW	Smp. [°C] / MS Molpeak (m/e)
1.117	C	N	C			H	458,51	
1.118	C	N	C			H	458,51	
1.119	C	N	C			H	458,51	
1.120	C	N	C			H	458,51	
1.121	C	N	C			H	444,49	
1.122	C	N	C			H	444,49	
1.123	C	N	C			H	444,49	
1.124	C	N	C			H	444,49	
1.125	C	N	C			H	502,52	

Beispiel 2.0**Herstellung von 5-{{2-(Isochinolin-3-ylcarbamoyl)-phenylamino}-methyl}-pyridin-2-carbonsäure pyridin-3-ylamid**

5

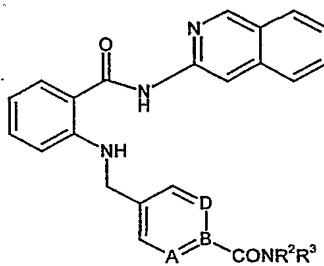


120 mg (0,3 mMol) 5-{{2-(Isochinolin-3-ylcarbamoyl)-phenylamino}-methyl}-pyridin-2-carbonsäure werden unter Argon in 5 ml absolutem Dimethylformamid
10 gelöst, mit 56 mg (0,6 mMol) 3-Aminopyridin, 76 mg (0,75 mMol) N-Methylmorpholin und 136 mg (0,36 mMol) O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU) versetzt und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird am Vakuum eingeeengt und der Rückstand über eine Flashsäule (5 g Isolute flash silica, Fa. Sepostis) mit einem
15 Gradienten von Methylenchlorid : Ethanol = 100 : 0 bis 95 : 5 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält mg 5-{{2-(Isochinolin-3-ylcarbamoyl)-phenylamino}-methyl}-pyridin-2-carbonsäure pyridin-3-ylamid.

MS (m/e 474)

20

In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:



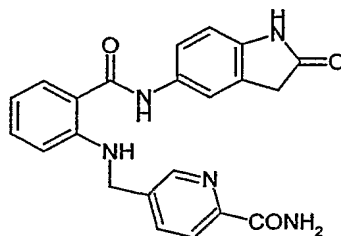
5

Beispiel Nr.	A	B	D	R ²	R ³	MW	Smp. [°C] / MS Molpeak (m/e)
2.1	C	C	N		H	474,52	474 (m/e)
2.2	C	C	N		H	474,52	474 (m/e)

10

Beispiel 3.0**Herstellung von 5-[[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylcarbamoyl)-phenylamino]-methyl]-pyridin-2-carbonsäureamid**

5

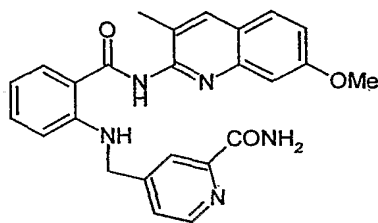


36 mg (0,09 mMol) 2-[(6-Cyano-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-benzamid werden in 1 ml Dimethylsulfoxid mit 30 mg
10 (0,22 mMol) Kaliumcarbonat und 0,05 ml (0,42 mMol) Wasserstoffperoxid (30 %ig) versetzt und 3,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird dann mit Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird mit warmem Methanol ausgerührt. Man erhält 5 mg (11 % der Theorie) 5-[[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-
15 indol-5-ylcarbamoyl)-phenylamino]-methyl]-pyridin-2-carbonsäureamid.

In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:

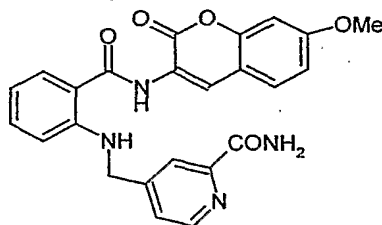
Beispiel 3.1

- 5 **4-[[2-(7-Methoxy-3-methyl-chinolin-2-yl)carbamoyl]-phenylamino]-methyl]-pyridin-2-carbonsäureamid**



- 10 **Beispiel 3.2**

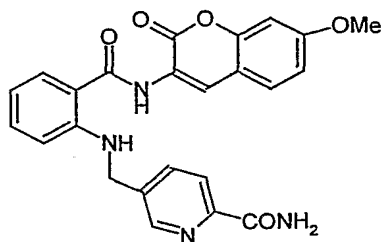
4-[[2-(7-Methoxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)carbamoyl]-phenylamino]-methyl]-pyridin-2-carbonsäureamid



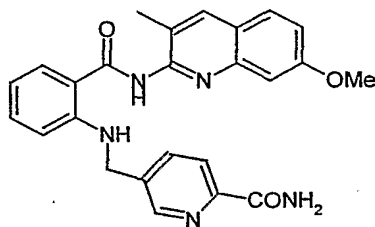
Beispiel 3.3

5-[[2-(7-Methoxy-2-oxo-2H-chromen-3-ylcarbamoyl)-phenylamino]-methyl]-pyridin-2-carbonsäureamid

5

10 **Beispiel 3.4**

5-[[2-(7-Methoxy-3-methyl-chinolin-2-ylcarbamoyl)-phenylamino]-methyl]-pyridin-2-carbonsäureamid

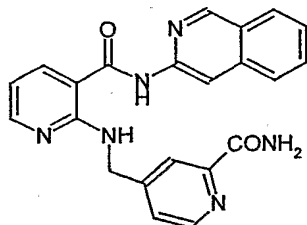


15

Beispiel 3.5

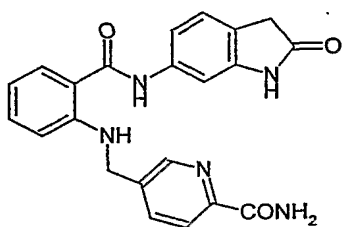
4-[[2-(Isochinolin-3-ylcarbamoyl)-6-azaphenylamino]-methyl]-pyridin-2-carbonsäureamid

5

**Beispiel 3.6**

10

5-[[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylcarbamoyl)-phenylamino]-methyl]-pyridin-2-carbonsäureamid

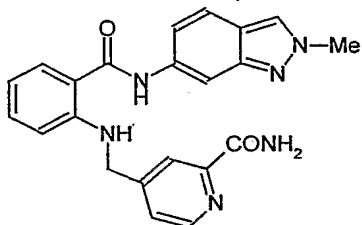


15

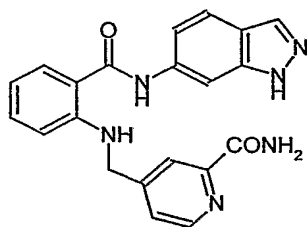
Beispiel 3.7

4-{[2-(2-Methyl-2*H*-indazol-6-ylcarbamoyl)-phenylamino]-methyl}-pyridin-2-carbonsäureamid

5

10 **Beispiel 3.8**

4-{[2-(1*H*-Indazol-6-ylcarbamoyl)-phenylamino]-methyl}-pyridin-2-carbonsäureamid

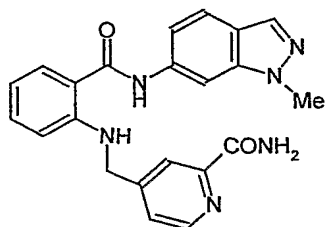


15

Beispiel 3.9

4-{[2-(1-Methyl-1*H*-Indazol-6-ylcarbamoyl)-phenylamino]-methyl}-pyridin-2-carbonsäureamid

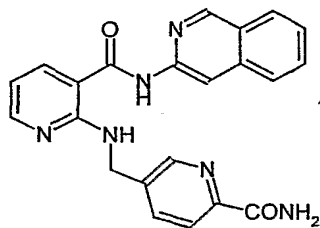
5



10

15 **Beispiel 3.10**

5-{[2-(Isochinolin-3-ylcarbamoyl)-6-azaphenylamino]-methyl}-pyridin-2-carbosäureamid

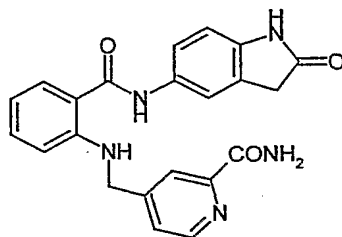


20

Beispiel 3.11

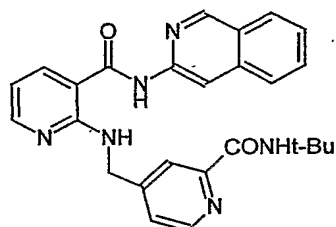
4-[[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylcarbamoyl)-phenylamino]-methyl]-pyridin-2-carbonsäureamid

5



Beispiel 4.0**Herstellung von N-tert-Butyl-(4-{[2-(Isochinolin-3-ylcarbamoyl)-6-azaphenylamino]-methyl}-pyridin-2-carbonsäureamid)**

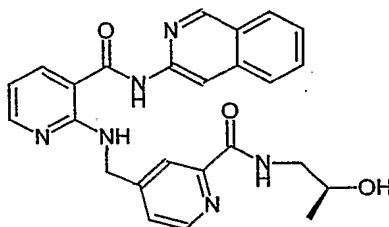
5



In 5ml Toluol werden unter Schutzgas und Feuchtigkeitsausschluss 72mg
(0,5mMol) 3-Aminoisochinolin mit 0,25ml Trimethylaluminium (0,5mMol; 2 molar
10 in Toluol) versetzt und 30min. bei Raumtemperatur gerührt. Man fügt dann
120mg 0,45mMol) 2-[(2-tert-Butylcarbamoyl-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-
nicotinsäuremethylester hinzu und heizt 2h auf 120°C. Es wird nach Abkühlen
mit 30ml verdünnter Natriumhydrogenkarbonatlösung versetzt und dreimal mit je
30ml Essigester extrahiert. Die gesammelte Essigesterphase wird mit Wasser
15 gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über
Kieselgel mit Methylenchlorid:Ethanol=95:5 als Elutionsmittel
chromatographiert. Nach einer zweiten Chromatographie über Kieselgel mit
Hexan:Essigester=1:1 als Elutionsmittel erhält man 70mg (30% d.Th) N-tert-
Butyl-(4-{[2-(Isochinolin-3-ylcarbamoyl)-6-azaphenylamino]-methyl}-pyridin-2-
20 carbonsäureamid) vom Schmeltpunkt 201°C.

Beispiel 5.0**Herstellung von 4-[[2-(Isochinolin-3-ylcarbamoyl)-6-azaphenylamino]-methyl]-pyridin-2-carbonsäure (2-hydroxy-propyl)-amid**

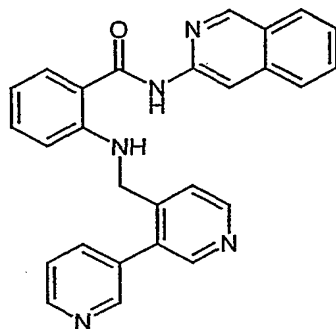
5



- 10 283mg (1mMol) 2-Chloro-*N*-isochinolin-3-yl-nicotinamid wird in 5 ml Pyridin mit ca 1,66mMol 4-Aminomethyl-pyridin-2-carbonsäure (2-hydroxy-propyl)-amid versetzt und 2h auf 100°C erwärmt. Nach Einengen wird in Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30ml Essigester ausgeschüttelt. Die gesammelte organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert
- 15 und eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Methylenchlorid:Aceton=1:1 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 40mg (9% d.Th) an 4-[[2-(Isochinolin-3-ylcarbamoyl)-6-azaphenylamino]-methyl]-pyridin-2-carbonsäure (2-hydroxy-propyl)-amid als Harz.

Beispiel 6.0**Herstellung von N-(Isochinolin-3-yl)-2-[3-(pyridin-3-yl)-pyridin-4-yl-methylamino]-benzoesäureamid**

5



- 94 mg (0,22 mMol) N-(Isochinolin-3-yl)-2-[3-brompyridin-4-yl-methylamino]-benzoesäureamid werden in 3,7 ml Toluol nacheinander mit 0,73 ml Ethanol, 0,36 ml einer 2 molaren Natriumcarbonatlösung, 6 mg
- 10 Palladium(o)tetrakistriphenylphosphin und 32 mg Pyridin-3-boronsäure versetzt und 6,5 Stunden auf 120°C Badtemperatur erwärmt. Es wird dann mit Wasser auf 25 ml verdünnt und dreimal mit je 25 ml Essigester extrahiert. Die gesammelte Essigesterphase wird getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Methylenchlorid, Ethanol = 10 : 1 als
- 15 Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 45 mg (47 % der Theorie) N-(Isochinolin-3-yl)-2-[3-(pyridin-3-yl)-pyridin-4-yl-methylamino]-benzoesäureamid als Harz.

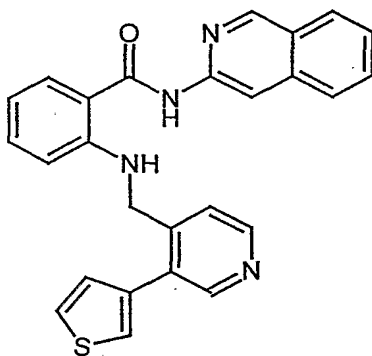
- 1H-NMR (d6-DMSO): 10.68 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.64 (d, J=3.8, 20 1H), 8.57 (d, J=5.1, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.11-7.94 (m, 4H), 7.85 (d, J=7.6, 1H), 7.74 (t, J≈7.3, 1H), 7.59-7.47 (m, 3H), 7.23 (t, J≈7.5, 1H), 6.63 (t, J≈7.5, 1H), 6.39 (d, J=8.3, 1H), 4.45 (d, J=5.0, 2H).
- MS (CI-NH3): 432 (80%, [M+H]⁺)

25

Beispiel 6.1**Herstellung von N-(Isochinolin-3-yl)-2-[3-(thien-3-yl)-pyridin-4-yl-methylamino]-benzoesäureamid**

5

In analoger Verfahrensweise wird auch N-(Isochinolin-3-yl)-2-[3-(thien-3-yl)-pyridin-4-yl-methylamino]-benzoesäureamid hergestellt:

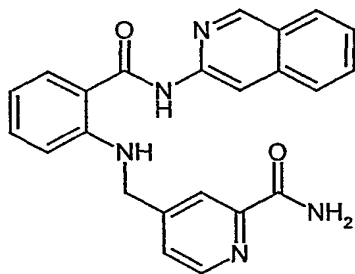


10

MS (CI-NH₃): 437 (100%, [M+H]⁺)

Beispiel 6.2

15

Herstellung von N-(Isochinolin-3-yl)-2-[2-aminocarbonylpyridin-4-yl-methylamino]-benzoesäureamid

20

130 mg (0,34 mMol) N-(Isochinolin-3-yl)-2-[2-cyanopyridin-4-yl-methylamino]-benzoesäureamid werden in 2,5 ml Dimethylsulfoxid mit 126 mg Kaliumcarbonat

und 0,25 ml Wasserstoffperoxid (30 %ig) versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Es wird dann mit Wasser versetzt und das ausgefallene Produkt abgesaugt. Der Rückstand wird in einem Gemisch aus Methylenchlorid / Ethanol ausgerührt und abgesaugt. Man erhält 96 mg
5 (71 % der Theorie) an N-(Isochinolin-3-yl)-2-[(2-aminocarbonylpyridin-4-yl)-methylamino]-benzoesäureamid vom Schmelzpunkt: 200°C.

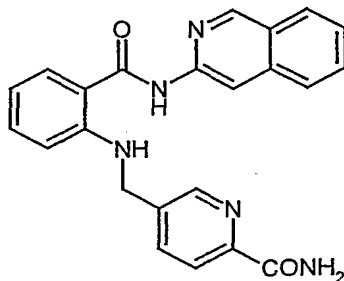
¹H-NMR (d6-DMSO): 10.73 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.56 (d, J=4.7, 1H), 8.25 (br.s, 1H), 8.10-8.04 (m, 3H), 7.95 (d, J=8.0, 1H), 7.88 (d, J=6.9, 1H),
10 7.74 (t, J≈7.4, 1H), 7.63-7.57 (m, 3H), 7.25 (t, J≈7.0, 1H), 6.64 (t, J≈7.5, 1H), 6.54 (d, J=8.4, 1H), 4.62 (br.d, J=5.5, 2H).

MS (EI): 397 (38%, [M]⁺)

15 Beispiel 6.3

Herstellung von N-(Isochinolin-3-yl)-2-[(2-aminocarbonylpyridin-5-yl)-methylamino]-benzoesäureamid

20 In analoger Verfahrensweise wird auch N-(Isochinolin-3-yl)-2-[(2-aminocarbonylpyridin-5-yl)-methylamino]-benzoesäureamid



25

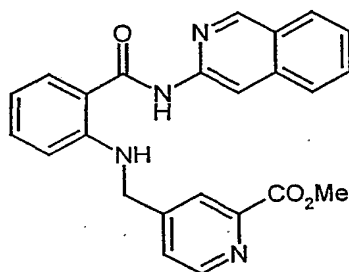
hergestellt.

MS (ESI): 398 (78%, [M+H]⁺)

Beispiel 6.4

5

Herstellung von N-(Isochinolin-3-yl)-2-[(2-methoxycarbonylpyridin-4-yl)-methylamino]-benzoesäureamid



10

20 mg N-(Isochinolin-3-yl)-2-[2-bromopyridin-4-yl-methylamino]-benzoesäureamid (0,05 mmol), 1,6 mg (0,003 mmol) Bis(diphenylphosphin)ferrocen (DPPF), 0,35 mg (0,0015 mmol) Palladium(II)acetat, 14 µl (0,1 mmol) Triethylamin werden in einem Gemisch aus 1 ml Methanol und 1 ml Dimethylformamid suspendiert und 5 Stunden im Autoclaven unter CO-Atmosphäre (3 bar) bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über einen Membranfilter filtriert, eingeeengt und über Kieselgel mit Hexan:EtOAc=3 :7 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 12 mg (58 % der Theorie) N-(Isochinolin-3-yl)-2-[(2-methoxycarbonylpyridin-4-yl)-methylamino]-benzoesäureamid.

20

¹H-NMR (CDCl₃): 9.12 (br.s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.61 (d, J=5.1, 1H), 8.36 (br.s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.5, 1H), 7.81 (d, J=8.5, 1H), 7.71 (d, J=7.7, 1H), 7.64 (t, J≈7.8, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.68 (t, J≈7.8, 1H), 6.42 (d, J=8.0, 1H), 4.50 (br.s, 2H), 3.93 (s, 3H).

25

MS(ESI) : 413 (100 %, [M+H]⁺)

Beispiel 6.5**Herstellung von N-(Isochinolin-3-yl)-2-[(2-benzyloxycarbonylpyridin-4-yl)-methylamino]-benzoesäureamid**

5

In analoger Verfahrensweise wird auch N-(Isochinolin-3-yl)-2-[(2-benzyloxycarbonylpyridin-4-yl)-methylamino]-benzoesäureamid hergestellt.

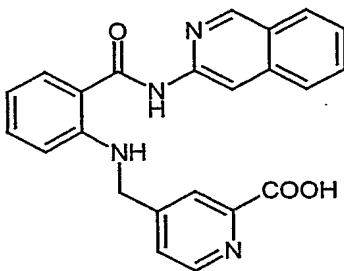
1H-NMR (CDCl₃): 9.00 (s, 1H), 8.76 (br.s, 1H), 8.68 (d, J=5.0, 1H), 8.66 (s, 1H),
10 8.39 (t, J≈6.1, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (d, J=7.9, 1H), 7.85 (d, J=8.0, 1H), 7.69-
7.62 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 4H), 7.38-7.25 (m, 4H), 6.73 (t, J≈7.2, 1H), 6.48 (d,
J=7.8, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.56 (d, J=6.0, 2H).

MS (CI-NH₃): 489 (85%, [M+H]⁺)

15

Beispiel 6.6**Herstellung von N-(Isochinolin-3-yl)-2-[(2-hydroxycarbonylpyridin-4-yl)-methylamino]-benzoesäureamid**

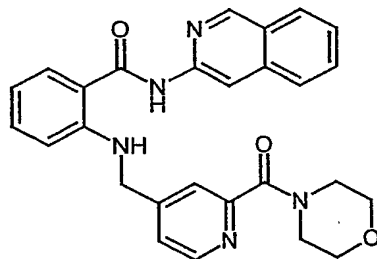
20



- 25 a. 20 mg N-(Isochinolin-3-yl)-2-[(2-methoxycarbonylpyridin-4-yl)-methylamino]-benzoesäureamid (0,05 mmol) werden in einem Gemisch aus 1 ml Tetrahydrofuran und 1 ml Methanol mit 10.2 mg (0,25mmol) Lithiumhydroxyd in Wasser versetzt und 4 Stunden bei 22°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über einen Membranfilter filtriert, eingengt und über Kieselgel mit
30 Toluol:Essigsäure:Wasser 10:10:1 als Elutionsmittel chromatographiert.

Man erhält 14 mg (69 % der Theorie) an N-(Isochinolin-3-yl)-2-[(2-hydroxycarbonylpyridin-4-yl)-methylamino]-benzoesäureamid.

- b. 433mg N-(Isochinolin-3-yl)-2-[2-bromopyridin-4-yl)-methylamino]-benzoesäureamid (1 mmol), 50 mg (0.09 mmol) Bis(diphenylphosphin)ferrocen (DPPF), 10 mg (0.045 mmol) Palladium(II)acetat, 280 µl (2 mmol) Triethylamin werden in einem Gemisch aus 5ml Wasser und 10 ml Dimethylformamid suspendiert und 5 Stunden im Autoclaven unter CO-Atmosphäre (3 bar) bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über einen Membranfilter filtriert, eingeengt, in Dichlormethan gelöst, mit Aktivkohle versetzt, erhitzt, filtriert und eingeengt. Der erhaltene Feststoff wird aus Dichlormethan umkristallisiert. Man erhält 283 mg (71 % der Theorie) an N-(Isochinolin-3-yl)-2-[(2-hydroxycarbonylpyridin-4-yl)-methylamino]-benzoesäureamid.
- 1H-NMR (d6-DMSO): 10.73 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.63 (d, J=4.9, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.22 (br.t, J≈6.0, 1H), 8.10 (d, J=8.0, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.1, 1H), 7.87 (d, J=6.8, 1H), 7.74 (t, J≈7.5, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.25 (t, J≈7.0, 1H), 6.65 (t, J≈7.6, 1H), 6.54 (d, J=8.4, 1H), 4.62 (br.d, J=5.5, 2H). Ein Proton wird nicht beobachtet oder ist verdeckt.
- MS(CI-NH3) : 399 (75 %, [M+H]⁺)
- Schmelzpunkt: 185 °C

Beispiel 6.7**Herstellung von N-(Isochinolin-3-yl)-2-[(2-morpholinocarbonylpyridin-4-yl)-methylamino]-benzoesäureamid**

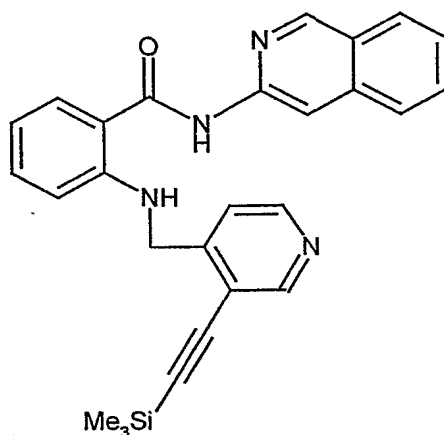
Eine Mischung aus 40 mg N-(Isochinolin-3-yl)-2-[(2-hydroxycarbonylpyridin-4-yl)-methylamino]-benzoesäureamid (0,1 mmol) und 9 μ l (0,1 mmol) Morpholin in 1 ml Dimethylformamid wird portionsweise mit 34 mg (0,2 mmol) Carbonyldiimidazol versetzt. Nach 4 Stunden Rühren bei 22 °C wird eingeeengt, der Rückstand in 5 ml Dichlormethan gelöst, mit 1 molarer wäßriger Kaliumcarbonatlösung (2 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), filtriert und eingeeengt. Farbloses Harz (38 mg, 81% der Theorie).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 9.02 (s, 1H), 8.71 (br.s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (d, $J=5.1$, 1H), 8.36 (t, $J\approx 6.0$, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93-7.82 (m, 2H), 7.69-7.64 (m, 2H), 7.50 (t, $J\approx 7.8$, 1H), 7.39 (d, $J=6.1$, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 6.73 (t, $J\approx 7.8$, 1H), 6.52 (d, $J=8.1$, 1H), 4.55 (d, $J=6.0$, 2H), 3.79-3.62 (m, 8H).

MS(EI) : 467 (15 %, $[\text{M}+\text{H}]^+$)

Beispiel 6.8**Herstellung von N-(Isochinolin-3-yl)-2-[3-trimethylsilylethynylpyridin-4-yl]-methylamino]-benzoesäureamid**

5



108 mg (0,25 mMol) N-(Isochinolin-3-yl)-2-[3-brompyridin-4-yl]-methylamino]-benzoesäureamid werden in 1ml Dimethylformamid mit 1ml Triethylamin, 5 mg
10 (0,026 mMol) Kupfer-1-jodid, 9 mg (0,008 mMol) Palladiumtetrakis(triphenylphosphin) und 0,07 ml Trimethylsilylacetylen versetzt und unter Argon und Feuchtigkeitsausschluss 3,5 Stunden auf 70°C Badtemperatur erwärmt. Es wird dann mit 40 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 25 ml Essigester extrahiert. Die Essigesterphase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und
15 eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Essigester:Hexan=1:1 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 38 mg (33,6 % der Theorie) an N-(Isochinolin-3-yl)-2-[3-trimethylsilylethynylpyridin-4-yl]-methylamino]-benzoesäureamid als amorpher Feststoff.

20 ¹H-NMR (d₆-DMSO): 10.71 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 (d, J=4.9, 1H), 8.21 (br.t, J≈6.1, 1H), 8.09 (d, J=8.2, 1H), 7.92 (d, J=8.0, 1H), 7.88 (d, J=7.9, 1H), 7.74 (t, J≈8.0, 1H), 7.57 (t, J≈7.7, 1H), 7.40 (d, J=5.1, 1H),

7.28 (t, $J \approx 7.5$, 1H), 6.65 (t, $J \approx 7.7$, 1H), 6.54 (d, $J = 8.1$, 1H), 4.58 (d, $J = 6.0$, 2H), 0.27 (s, 3H).

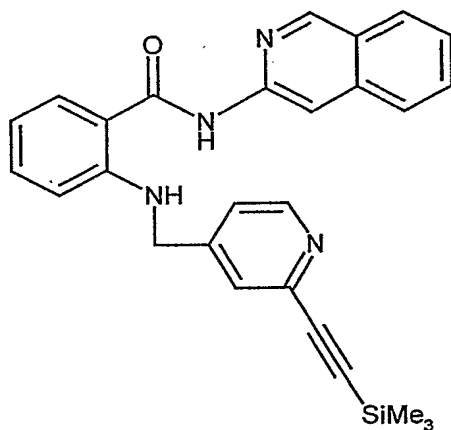
MS (EI): 450 (105%, $[M]^+$)

5

Beispiel 6.9

Herstellung von N-(Isochinolin-3-yl)-2-[2-trimethylsilylethynylpyridin-4-yl]-
10 methylamino]-benzoesäureamid

In analoger Verfahrensweise zu Beispiel 9 wird auch N-(Isochinolin-3-yl)-2-[2-trimethylsilylethynylpyridin-4-yl)-methylamino]-benzoesäureamid



15

hergestellt.

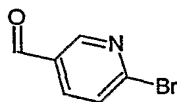
Herstellung der Ausgangs- und Zwischenverbindungen

Soweit die Herstellung der Zwischenverbindungen nicht beschrieben wird, sind
5 diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier
beschriebenen Verfahren herstellbar.

Beispiel A

10 Verfahrensstufe 1

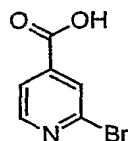
A-1) Herstellung von 2-Brompyridin-5-carbaldehyd



15 2-Brompyridin-5-carbaldehyd wird nach F.J.Romero-Salguerra et al. THL 40,859
(1999) hergestellt.

A-2) Herstellung von 2-Brom-isonicotinsäure

20

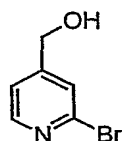


160 g (0,93 mol) 2-Brom-4-methyl-pyridin werden zu 152 g (0,96 mol)
Kaliumpermanganat in 4 l Wasser zugetropft. Anschließend wird eine Stunde
25 unter Rückfluss gerührt, bevor noch einmal 152 g (0,96 mol)
Kaliumpermanganat zugegeben werden. Nach zwei weiteren Stunden des
Nachrührens unter Rückfluss wird heiß über Celite abgesaugt und mit Wasser
gewaschen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt.
Die wässrige Phase wird auf die Hälfte eingengt und mit konzentrierter

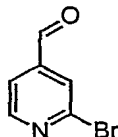
Salzsäure auf pH 2 eingestellt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und bei 70° C im Vakuum getrocknet. Es fallen 56,5 g (28 % der Theorie) 2-Brom-isonicotinsäure als weißes Festprodukt an.

5

A-3) Herstellung von 2-Brom-4-hydroxymethyl-pyridin



- 10 Zu 56,5 g (280 mmol) 2-Brom-isonicotinsäure in 1,2 l Tetrahydrofuran (THF) werden 30,2 ml (295 mmol) Triethylamin zugegeben. Anschließend wird auf -10° C abgekühlt und tropfenweise mit 38,2 ml (295 mmol) Chlorameisensäureisobutylester versetzt. Nachdem eine Stunde bei -10° C nachgerührt worden ist, wird auf -70° C abgekühlt und tropfenweise mit 590 ml
- 15 (590 mmol) Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH₄)-Lösung (1M in THF) versetzt. Nach einer Stunde des Nachrührens bei -70° C lässt man auf -40° C kommen. Es werden 600 ml 50 %-ige Essigsäure zugegeben. Über Nacht wird bei Raumtemperatur gerührt. Die unlöslichen Bestandteile werden abgesaugt, und das Filtrat wird eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Hexan und
- 20 Hexan/Essigester 1:1 gereinigt. Es fallen 28,0 g (55 % der Theorie) 2-Brom-4-hydroxymethyl-pyridin als weißes erstarrendes Öl an.

A-4) Herstellung von 2-Brom-4-formyl-pyridin

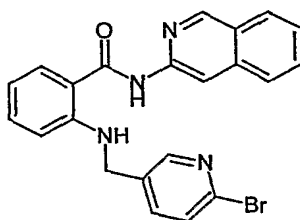
5

Zu 28,0 g (148,9 mmol) 2-Brom-4-hydroxymethyl-pyridin in 500 ml Dichlormethan werden 149 g (1714 mmol) Braunstein in 6 Stunden zudosiert. Anschließend wird 48 Stunden bei RT nachgerührt. Es wird über Celite abgesaugt und eingeeengt. Es fallen 16,4 g (60 % der Theorie) 2-Brom-4-formyl-pyridin als erstarrendes weißes Öl an.

10

Verfahrensstufe 2

15 **A-5) Herstellung von 2-[(6-Brom-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-N-isochinolin-3-yl-benzamid**



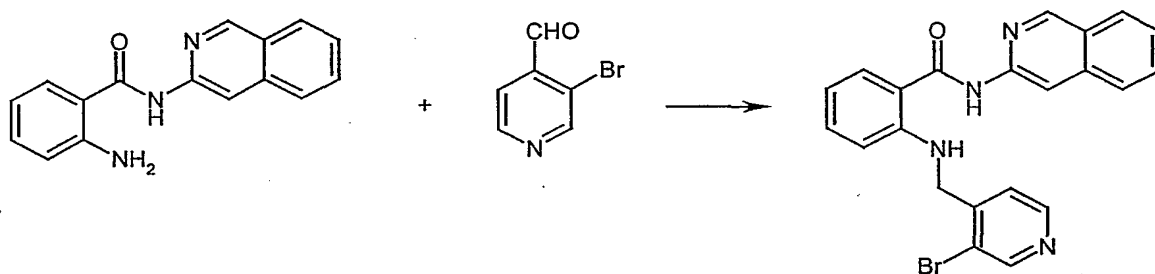
3,46 g (13,17 mMol) 2-Amino-N-isochinolin-3-yl-benzamid werden in 50 ml Methanol vorgelegt, mit 1,5 ml Eisessig sowie 2,45 g (13,17 mMol) 2-Brompyridin-5-carbaldehyd versetzt und für 24 h unter Argon und Feuchtigkeitsausschluss bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird mit 828 mg (13,17 mMol) Natriumcyanoborhydrid versetzt und weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen unter Vakuum wird der Rückstand in verdünnter Natriumhydrogenkarbonatlösung aufgenommen und abgesaugt. Der erhaltene Rückstand wird in wenig Essigester ausgerührt und nochmals abgesaugt. Der dabei erhaltene Rückstand wird über Kieselgel mit

25

Hexan:Essigester=1:1 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 3,27 g (57 % der Theorie) 2-[(6-Bromo-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-*N*-isochinolin-3-yl-benzamid.

5

A-6) Herstellung von N-(Isochinolin-3-yl)-2-[3-brompyridin-4-yl-methylamino]-benzoesäureamid



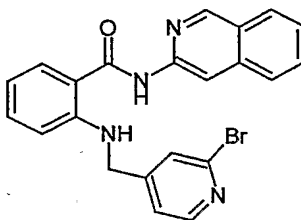
10

263 mg (1mMol) N-(Isochinolin-3-yl)-2-aminobenzoesäureamid werden in 6 ml MeOH nacheinander mit 0,06 ml Eisessig, 298 mg (1,6 mMol) 3-Brom-pyridin-4-carbaldehyd (dargestellt nach Tetrahedron 2000, 347) versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 100 mg (1,6 mMol) Natriumcyanoborhydrid zugefügt und weitere 24 Stunden gerührt. Man versetzt dann mit 50 ml verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung und saugt das ausgefallene Produkt ab. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Methylenchlorid : Ethanol = 95 : 5 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält N-(Isochinolin-3-yl)-2-[3-brompyridin-4-yl-methylamino]-benzoesäureamid als Harz. Das eingesetzte 3-Brom-pyridin-4-carbaldehyd wird nach Chem. Pharm. Bull. 1970, 38, 2446 hergestellt.

20

In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:

A-7) 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-isochinolin-3-yl-benzamid



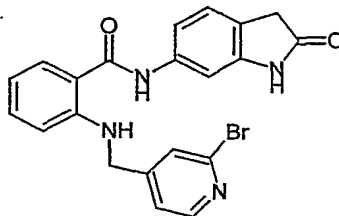
5

¹H-NMR (CDCl₃): 9.00 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.35 (t, J≈5.7, 1H),
8.30 (d, J=5.1, 1H), 7.92 (d, J=8.1, 1H), 7.86 (d, J=8.5, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H),
7.53-7.48 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 2H), 6.75 (t, J≈7.8, 1H), 6.48 (d, J=8.5, 1H),
4.48 (d, J=5.9, 2H).

10

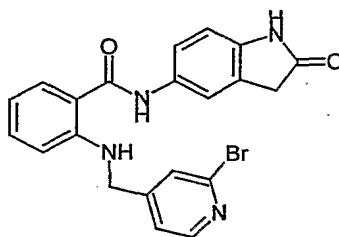
MS (CI, NH₃) : 435 (100 %), 433 (100 %)

A-8) 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-benzamid



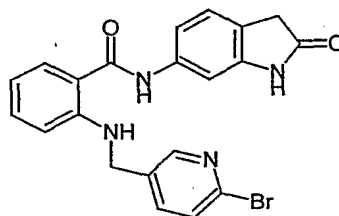
5

A-9) 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-benzamid



10

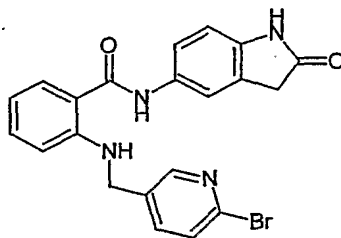
A-10) 2-[(6-Brom-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-benzamid



15

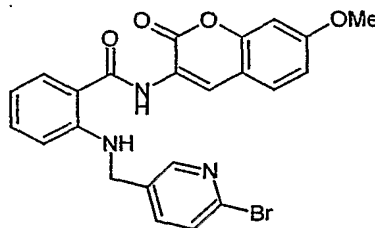
20

A-11) 2-[(6-Brom-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-benzamid



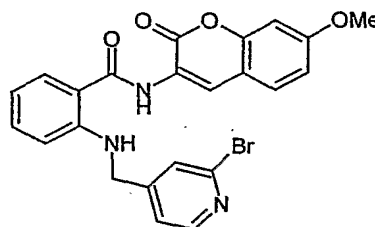
5

A-12) 2-[(6-Brom-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-N-(7-methoxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-benzamid



10

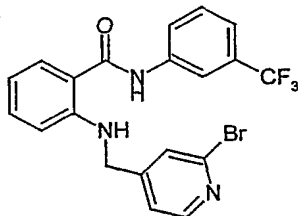
A-13) 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(7-methoxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-benzamid



15

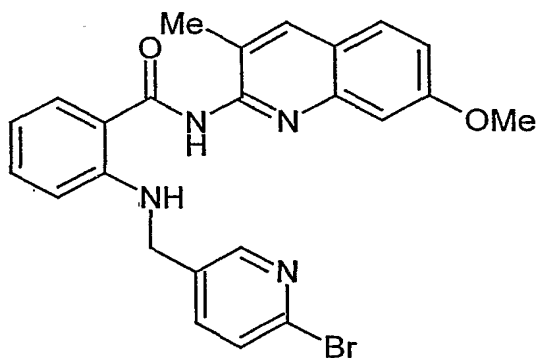
20

A-14a) 2-[(2-Brom-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(3-trifluoromethyl-phenyl)-benzamid



5

A-14b) 2-[(6-Brom-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-N-(7-methoxy-3-methylchinolin-2-yl)-benzamid



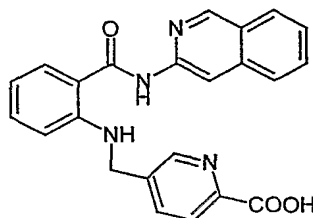
10

15

20

Verfahrensstufe 3**A-15) Herstellung von 5-[[2-(Isochinolin-3-ylcarbamoyl)-phenylamino]-methyl]-pyridin-2-carbonsäure**

5

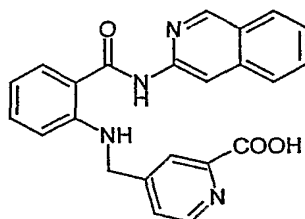


3,27 g (7,55 mMol) 2-[(6-Bromo-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-*N*-isochinolin-3-yl-
10 benzamid werden in 75 ml Dimethylformamid mit 2,2 ml Triethylamin, 36 ml
Wasser, 362 mg (0,65 mMol) Bisdiphenylphosphinoferrocen und 75 mg (0,33
mMol) Palladium(II)acetat versetzt und im Autoklaven unter Kohlenmonoxid bei
einem Druck von 3 Bar und einer Temperatur von 50°C 3 h geschüttelt. Nach
Erkalten wird über Kieselgur abgesaugt und eingengt. Der Rückstand wird in
15 Wasser aufgenommen, mit Eisessig auf pH 5-6 eingestellt, abgesaugt und der
Filterkuchen mit Hexan nachgewaschen. Man erhält 3,35 g 5-[[2-(Isochinolin-3-
ylcarbamoyl)-phenylamino]-methyl]-pyridin-2-carbonsäure, die ohne weitere
Reinigung weiter umgesetzt werden.

In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:

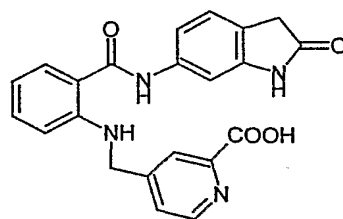
A-16) 4-[[2-(Isochinolin-3-ylcarbamoyl)-phenylamino]-methyl]-pyridin-2-carbonsäure

5



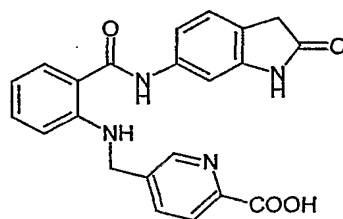
A-17) 4-[[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylcarbamoyl)-phenylamino]-methyl]-pyridin-2-carbonsäure

10

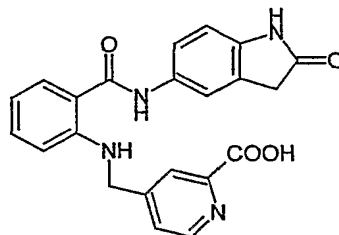


A-18) 5-[[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylcarbamoyl)-phenylamino]-methyl]-pyridin-2-carbonsäure

15

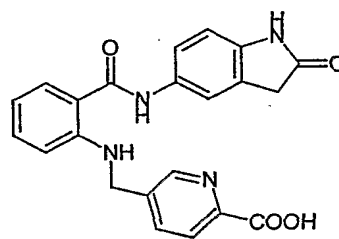


A-19) 4-[[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylcarbamoyl)-phenylamino]-methyl]-pyridin-2-carbonsäure



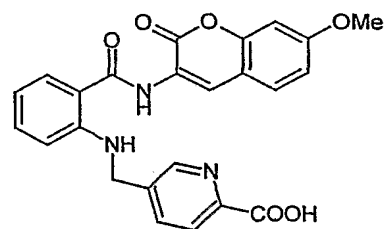
5

A-20) 5-[[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-ylcarbamoyl)-phenylamino]-methyl]-pyridin-2-carbonsäure



10

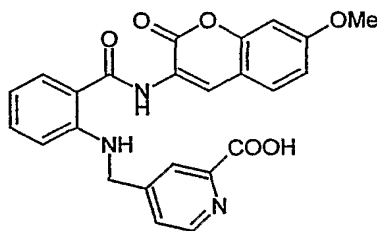
A-21) 5-[[2-(7-Methoxy-2-oxo-2*H*-chromen-3-ylcarbamoyl)-phenylamino]-methyl]-pyridin-2-carbonsäure



15

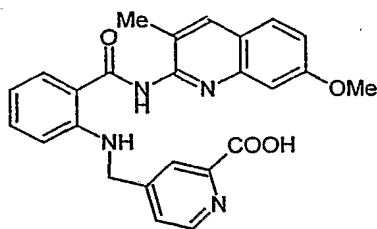
20

A-22) 4-{{2-(7-Methoxy-2-oxo-2*H*-chromen-3-ylcarbamoyl)-phenylamino}-methyl}-pyridin-2-carbonsäure



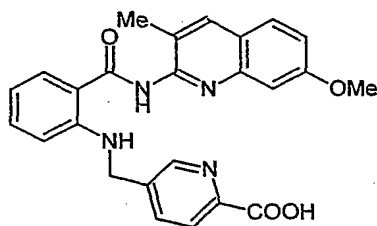
5

A-23) 4-{{2-(7-Methoxy-3-methyl-chinolin-2-ylcarbamoyl)-phenylamino}-methyl}-pyridin-2-carbonsäure



10

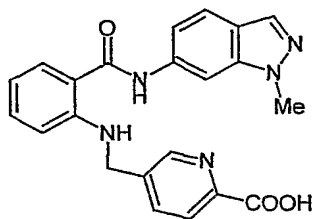
A-24) 5-{{2-(7-Methoxy-3-methyl-chinolin-2-ylcarbamoyl)-phenylamino}-methyl}-pyridin-2-carbonsäure



15

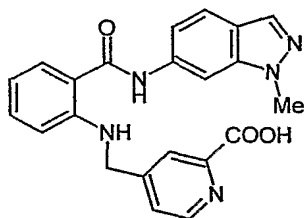
20

A-25) 5-[[2-(1-Methyl-1*H*-indazol-6-ylcarbamoyl)-phenylamino]-methyl]-pyridin-2-carbonsäure



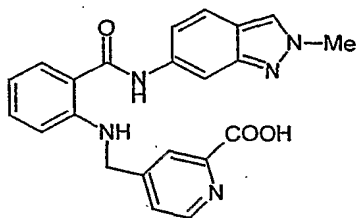
5

A-26) 4-[[2-(1-Methyl-1*H*-indazol-6-ylcarbamoyl)-phenylamino]-methyl]-pyridin-2-carbonsäure



10

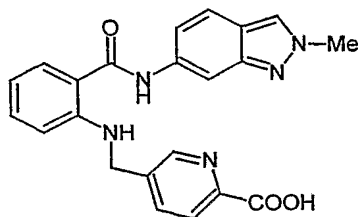
A-27) 4-[[2-(2-Methyl-2*H*-indazol-6-ylcarbamoyl)-phenylamino]-methyl]-pyridin-2-carbonsäure



15

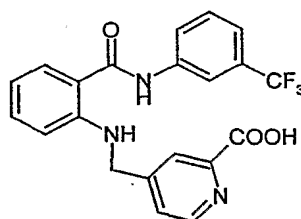
20

A-28) 5-[[2-(2-Methyl-2H-indazol-6-yl)carbamoyl]-phenylamino]-methyl]-pyridin-2-carbonsäure



5

A-29) 4-[[2-(3-Trifluoromethyl-phenyl)carbamoyl]-phenylamino]-methyl]-pyridin-2-carbonsäure

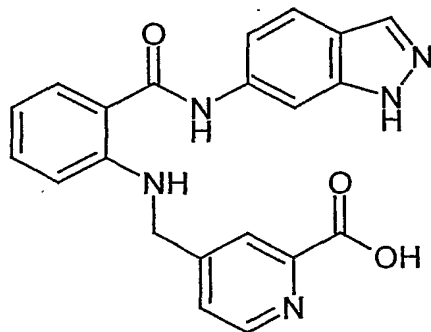


10

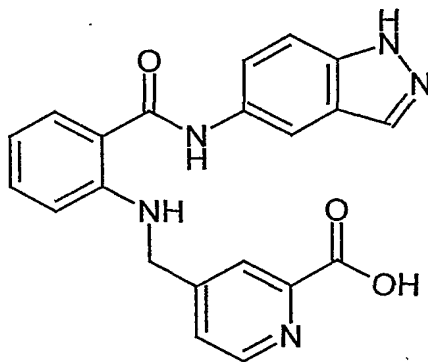
Schmelzpunkt 151 °C

15

A-30) 4-[[2-(1H-Indazol-6-yl)carbamoyl]-phenylamino]methyl]-pyridin-2-carbonsäure



A-31) 4-([2-(1H-Indazol-5-ylcarbamoyl)-phenylamino]methyl)-pyridin-2-carbonsäure



5

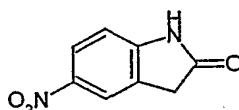
10

Beispiel B

Verfahrensstufe 1

5

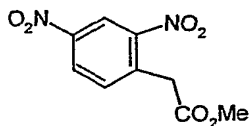
B-1) Herstellung von 5-Nitro-1,3-dihydro-indol-2-on



- 10 5-Nitro-1,3-dihydro-indol-2-on wird nach R.T. Courts, J.Org.Chem. 48, 3747,(1970) hergestellt.

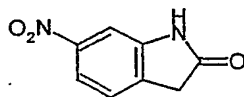
B-2) Herstellung von Dinitrophenylessigsäuremethylester.

15



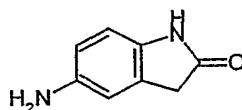
- 20 22,6 g (100 mMol) 2,4-Dinitrophenylessigsäure werden in einer Mischung von 200 ml Methanol und 830 ml Toluol gelöst und bei Raumtemperatur mit 83 ml Trimethylsilyldiazomethan (2 molar in Toluol; 166 mMol) versetzt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen zur Trockene und Trocknen bei 70 °C am Vakuum erhält man 24 g (100 % der Theorie) an 2,4-Dinitrophenylessigsäuremethylester.

25

B-3) Herstellung von 6-Nitro-1,3-dihydro-indol-2-on

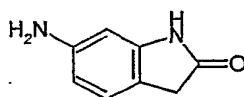
- 5 20 g (83 mMol) an 2,4-Dinitrophenyllessigsäuremethylester werden in 400 ml Eisessig mit 2,1 g Palladium/ Kohle (10%) unter 20 bar Wasserstoff 1,5 h bei Raumtemperatur hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wird eingeeengt und scharf über festem Kaliumhydroxid im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wird über Kieselgel mit einem Gradienten aus Methylenchlorid:Ethanol = 97,5 : 2,5
10 bis 90 : 10 als Elutionsmittel chromatographiert. Nach Umkristallisation aus Essigester erhält man 4 g (30 % der Theorie) 6-Nitro-1,3-dihydro-indol-2-on vom Schmelzpunkt 206 °C.

15

Verfahrensstufe 2**B-4) Herstellung von 5-Amino-1,3-dihydro-indol-2-on**

20

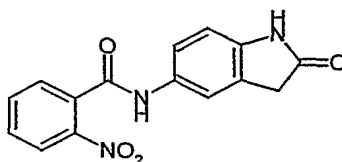
- 356 mg 5-Nitro-1,3-dihydro-indol-2-on werden in 30 ml Tetrahydrofuran : Ethanol = 1 : 1 mit 400 mg Palladium auf Kohle (10 %) bei Raumtemperatur und Normaldruck 1 h hydriert. Nach Absaugen vom Katalysator über Kieselgur und
25 Einengen erhält man 320 mg (100 % der Theorie) an 5-Amino-1,3-dihydro-indol-2-on.

B-5) Herstellung von 6-Amino-1,3-dihydro-indol-2-on

- 5 In analoger Weise wird aus der entsprechenden Nitroverbindung 6-Amino-1,3-dihydro-indol-2-on hergestellt.

Verfahrensstufe 3

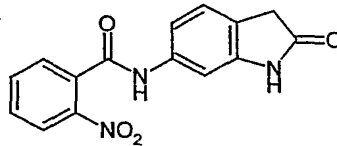
10

B-6) 2-Nitro-*N*-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-benzamid

- 15 In 1 ml Dimethylacetamid werden 320 mg 5-Amino-1,3-dihydro-indol-2-on gelöst und tropfenweise mit 371 mg (2 mMol) 2-Nitrobenzoylchlorid versetzt, wobei eine leichte Erwärmung eintritt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in Essigester und Wasser aufgenommen. Das Absaugen eines unlöslichen Feststoffs gibt 130 mg (21,9 %
- 20 der Theorie) 2-Nitro-*N*-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-benzamid. Nach Ausschütteln wird die organische Phase gewaschen, filtriert und eingeeengt und man erhält nochmals 400 mg (67 % der Theorie) 2-Nitro-*N*-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-benzamid vom Schmelzpunkt 265 °C.

25

B-7) Herstellung von 2-Nitro-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-benzamid



5

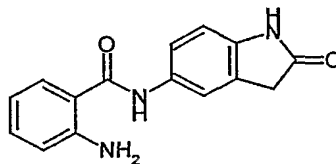
In analoger Verfahrensweise zu I) wird 2-Nitro-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-benzamid vom Schmelzpunkt >300°C hergestellt.

10

Verfahrensstufe 4

B-8) Herstellung von 2-Amino-N-(indol-2-on-5-yl)benzoesäureamid

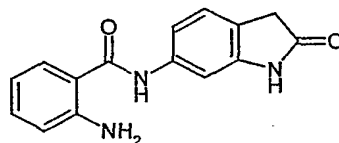
15



In analoger Verfahrensweise zur Verfahrensstufe 2 wird auch 2-Amino-N-(indol-2-on-5-yl)benzoesäureamid vom Schmelzpunkt 219°C hergestellt.

20

B-9) Herstellung von 2-Amino-N-(indol-2-on-6-yl)benzoesäureamid



25

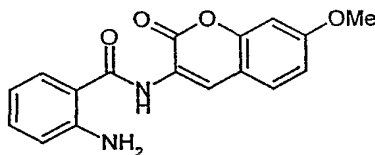
In analoger Verfahrensweise zur Stufe 2 wird auch 2-Amino-N-(indol-2-on-6-yl)benzoesäureamid vom Schmelzpunkt 230 °C hergestellt.

5

Beispiel C

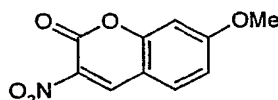
C-1) Herstellung von 2-Amino-N-(7-methoxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-benzamid

10



Verfahrensstufe 1

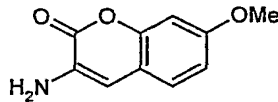
15 C-2) Herstellung von 3-Nitro-7-methoxy-chromen-2-on



13 g (85,4 mMol) 2-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd werden in 300 ml Toluol mit
20 9,8 g (102,5 mMol) n-Propylaminhydrochlorid und 11,5 ml (102,5 mMol)
Nitroessigsäureethylester 15 h am Wasserabscheider erhitzt. Es werden dann
nochmals 3 ml Nitroessigsäureethylester zugegeben und weitere 5 h am
Wasserabscheider gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit Essigester verdünnt
und mit Wasser ausgeschüttelt. Die Essigesterphase wird getrocknet, filtriert
25 und eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Methylenchlorid als
Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 6,14 g (33 % der Theorie) 3-Nitro-
7-methoxy-chromen-2-on.

Verfahrensstufe 2

C-3) Herstellung von 3-Amino-7-methoxy-chromen-2-on



5

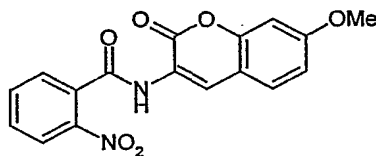
In analoger Weise zu Verfahrensstufe 2 aus Beispiel B wird aus 3-Nitro-7-methoxy-chromen-2-on in Ethanol 3-Amino-7-methoxy-chromen-2-on hergestellt.

10

Verfahrensstufe 3

C-4) Herstellung von 2-Nitro-N-(7-methoxybenzopyran-2-on-3-yl)benzoesäureamid

15

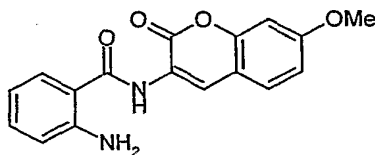


In Analogie zu Verfahrensstufe 3 aus Beispiel B wird aus 2-Nitrobenzoylchlorid und 3-Amino-7-methoxy-chromen-2-on 2-Nitro-N-(7-methoxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-benzamid das 2-Nitro-N-(7-methoxybenzopyran-2-on-3-yl)benzoesäureamid hergestellt.

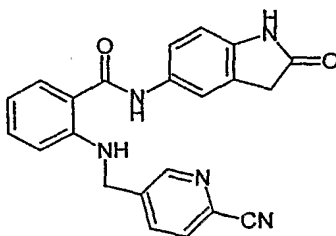
20

Verfahrensstufe 4**C-5) Herstellung von 2-Amino-N-(7-methoxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-benzamid**

5



In Analogie zu Verfahrensstufe 2 aus Beispiel B wird aus 2-Nitro-N-(7-methoxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-benzamid in Ethanol : Tetrahydrofuran = 5 : 2 das
10 2-Amino-N-(7-methoxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-benzamid hergestellt.

Beispiel D**D-1) Herstellung von 2-[(6-Cyano-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-benzamid**

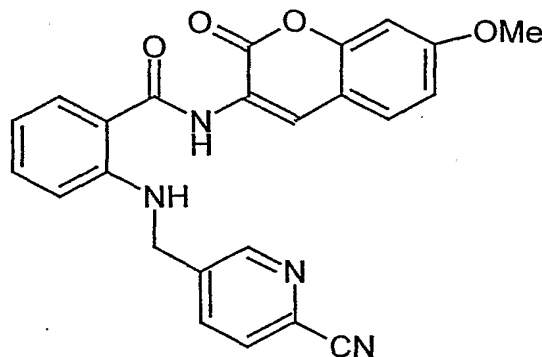
20 219 mg (0,5 mMol) 2-[(6-Bromo-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-benzamid werden in 7 ml Dimethylacetamid mit 59 mg (0,5 mMol) Zink(II)cyanid, 12 mg (0,013 mMol) Tris(dibenzylidenacetone)-dipalladium, 10 mg (0,018 mMol) Bis(diphenylphosphino)ferrocen und 4 mg (0,06 mMol) Zinkpulver gegeben und unter Argon und Feuchtigkeitsausschluss
25 7,5 h bei 150°C Badtemperatur gerührt. Nach Abkühlen wird mit Wasser verdünnt, mit Essigester ausgeschüttelt und die organische Phase getrocknet,

filtriert und eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit einem Gradienten von Methylenchlorid : Ethanol = 97,5 : 2,5 bis 90 : 10 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 65 mg (30 % der Theorie) 2-[(6-Cyano-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-*N*-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)-benzamid.

5

In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:

10 **D-2) 2-[(6-Cyano-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-*N*-(7-methoxy-2-oxo-2*H*-chromen-3-yl)-benzamid**

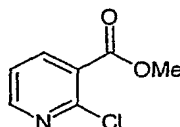


15

Beispiel E

20 **Verfahrensstufe 1**

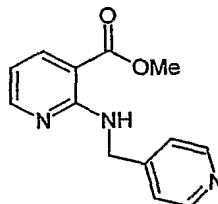
E-1) Herstellung von 2-Chloro-nicotinsäuremethylester



5,6 g 2-Chloro-nicotinsäure werden in 280 ml Toluol und 80 ml Methanol gelöst und mit 37,4 ml (74,8 mMol) Trimethylsilyldiazomethan (2 molar in Hexan) versetzt und für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen des Ansatzes erhält man 7 g (100 % der Theorie) an 2-Chloro-nicotinsäuremethylester.

Verfahrensstufe 2**E-2) Herstellung von 2-[(Pyridin-4-ylmethyl)-amino]-nicotinsäuremethylester**

5



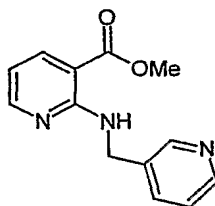
4,0 g (23,3 mMol) 2-Chloro-nicotinsäuremethylester werden mit 2,52 g (23,3 mMol) 4-Aminomethylpyridin 1,5 h auf 100 °C Badtemperatur erwärmt. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit 100 ml verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung und schüttelt dreimal mit je 50 ml Essigester aus. Die vereinigte organische Phase wird gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Methylenchlorid : Ethanol = 10 : 1 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 1,36 g (24 % der Theorie) an 2-[(Pyridin-4-ylmethyl)-amino]-nicotinsäuremethylester.

15

In analoger Verfahrensweise wird hergestellt:

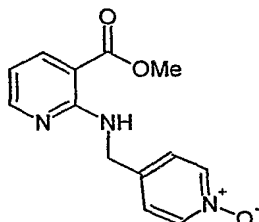
E-3) 2-[(Pyridin-3-ylmethyl)-amino]-nicotinsäuremethylester

20



Verfahrensstufe 3**E-4) Herstellung von 2-[(1-Oxy-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-nicotinsäuremethylester**

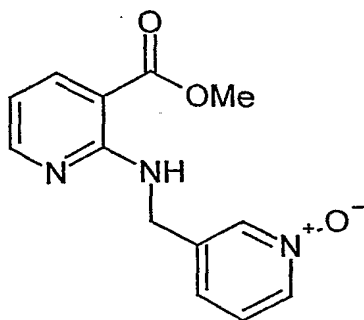
5



- 2,09 g (8,59 mMol) 2-[(Pyridin-4-ylmethyl)-amino]-nicotinsäuremethylester werden in 150 ml Methylenchlorid mit 2,21 g (9,88 mMol) m-
- 10 Chlorperbenzoesäure versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit 50 ml verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt, geschüttelt, die organische Phase abgetrennt und dreimal mit je 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird gewaschen, getrocknet, filtriert und eingengt. Man erhält 2,7 g (100 % der Theorie) an 2-[(1-Oxy-pyridin-4-
- 15 ylmethyl)-amino]-nicotinsäuremethylester als Öl.

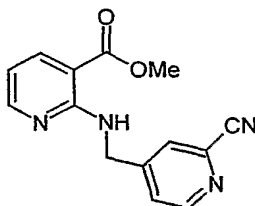
In analoger Verfahrensweise wird hergestellt:

20 **E-5) 2-[(1-Oxy-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-nicotinsäuremethylester**



Verfahrensstufe 4**E-6) Herstellung von 2-[(2-Cyano-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-nicotinsäuremethylester**

5

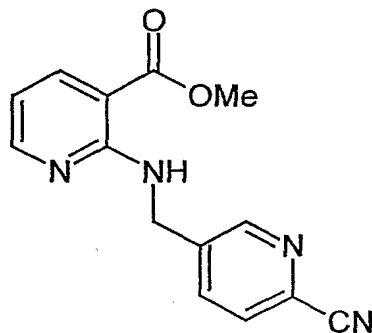


2,7 g (10,4 mMol) 2-[(1-Oxy-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-nicotinsäuremethylester werden in 52 ml Dimethylformamid in einem Druckgefäß zusammen mit 3,15 g
10 (31,2 mMol) Triethylamin und 9,19 g (62,4 mMol) Trimethylsilylcyanid 8 h auf 110 °C Badtemperatur erwärmt. Nach Einengen am Vakuum wird der Rückstand in 100 ml verdünnter Natriumhydrogenkarbonatlösung aufgenommen und dreimal mit je 100 ml Essigester extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der
15 Rückstand wird über eine Flash-Säule (50 g; Isolute flash silica; Fa.Separtis) mit einem Gradienten von Methylenchlorid : Ethanol = 100 : 0 bis 95 : 5 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 1,31 g (47 % der Theorie) an 2-[(2-Cyano-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-nicotinsäuremethylester.

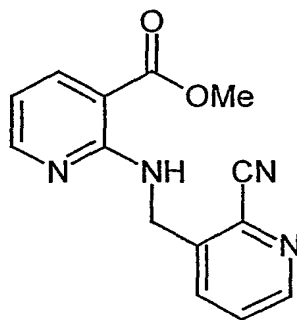
In analoger Verfahrensweise wird hergestellt:

E-7) Herstellung von 2-[(6-Cyano-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-nicotinsäuremethylester

5



10 Bei der Herstellung fällt gleichzeitig eine kleine Menge 2-[(2-Cyano-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-nicotinsäuremethylester an.

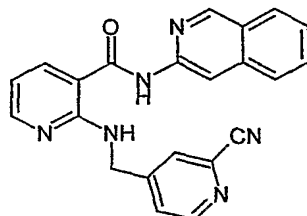


15

20

Verfahrensstufe 5**E-8) Herstellung von 2-[(2-Cyano-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-isochinolin-3-yl-nicotinamid**

5



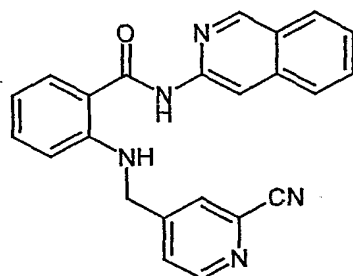
In 10 ml Toluol werden 277 mg (1,92 mMol) 3-Aminoisochinolin und 0,86 ml Trimethylaluminium (2 molare Lösung in Toluol) unter Argon und

10 Feuchtigkeitsschluss 30 min bei 4 °C gerührt. Man fügt dann 468 mg (1,74 mMol) 2-[(2-Cyano-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-nicotinsäuremethylester hinzu und erhitzt anschliessend 2 h zum Rückfluss. Man versetzt mit 30 ml verdünnter Natriumhydrogenkarbonatlösung und schüttelt dreimal mit je 30 ml Essigester

15 ausgeht. Die vereinigte organische Phase wird gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über eine Flash-Säule (20 g; Isolute flash silica; Fa.Separtis) mit einem Gradienten von Methylenchlorid: Ethanol = 100 : 0 bis 95 : 5 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 400 mg (60 % der Theorie) an 2-[(2-Cyano-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-isochinolin-3-yl-nicotinamid.

E-9) N-(Isochinolin-3-yl)-2-[2-cyanopyridin-4-yl-methylamino]-benzoesäureamid

5



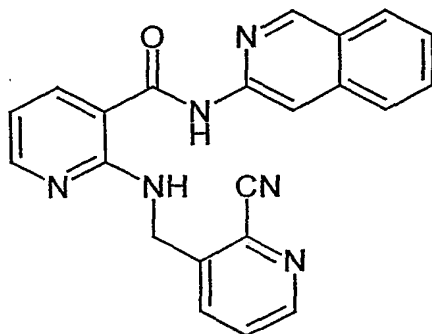
920 mg (2,5 mMol) N-(Isochinolin-3-yl)-2-(4-pyridylmethyl)-aminobenzoessäure-
amid-N-oxid werden in einem Glasdruckgefäß nacheinander mit 20 ml
Dimethylformamid nacheinander mit 760 mg (7,5 mMol) Triethylamin und 1,24 g
(12,5 mMol) Trimethylsilylcyanid versetzt und dann für 10 Stunden auf 110 °C
Badtemperatur erwärmt. Es wird dann mit Wasser auf ca 200 ml verdünnt und
dreimal mit je 50 ml Essigester ausgeschüttelt. Die gesammelte organische
Phase wird mit 50 ml Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingengt.
Der Rückstand wird zunächst über Kieselgel mit Essigester:Hexan=1:1 und
anschliessend nochmals über Kieselgel mit Dichlormethan:Ethanol=100:2 als
Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 132 mg (14% der Theorie) an N-
(Isochinolin-3-yl)-2-(4-2-cyanopyridylmethyl)amino-benzoesäureamid als Harz

20

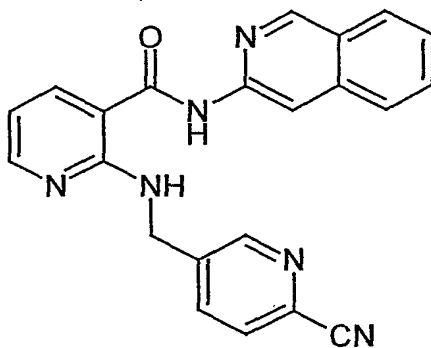
Soweit die Herstellung der Zwischenverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar.

In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:

5 **E-10) 2-[(2-Cyano-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-*N*-isochinolin-3-yl-nicotinamid**



10 **E-11) 2-[(6-Cyano-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-*N*-isochinolin-3-yl-nicotinamid**

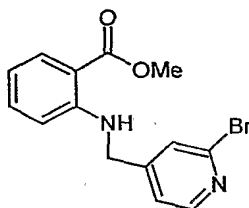


Beispiel F

1. Verfahrensstufe

5

F-1) Herstellung von 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-benzoesäure-methylester



10

6,04 g (40 mmol) Anthranilsäuremethylester in 600 ml Methanol werden mit 3,2 ml Essigsäure und 7,4 g (40 mmol) 2-Brompyridin-4-carbaldehyd versetzt und bei 40° C über Nacht gerührt. Hierauf werden 3,8 g (60 mmol)

15

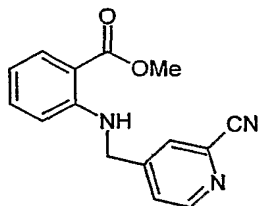
Natriumcyanoborhydrid zugefügt und bei 40° C über Nacht gerührt. Es werden nochmals 3,8 g (60 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und übers Wochenende bei 40 °C gerührt. Es wird mit Wasser versetzt und weitgehend eingeeengt. Die wässrige Phase wird mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit einem Gradienten aus Hexan und Hexan/ Essigester 1 : 3 und Hexan/ Essigester 1 : 1 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 10,0 g (78% der Theorie) an 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-benzoesäuremethylester als farbloses Öl.

20

2. Verfahrensstufe

F-2) Herstellung von 2-[(2-Cyano-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-benzoesäuremethylester

5



1,28 g (4,0 mmol) 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-benzoesäuremethylester in 140 ml Dimethylacetamid werden mit 0,532 g (4,56
10 mmol) Zink(II)cyanid, 0,072 g (0,08 mmol) Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium, 0,088 g (0,16 mmol) Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen und 0,029 g (0,46 mmol) Zinkpulver versetzt. Es wird 6 Stunden bei 150° C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen. Es wird dreimal
15 mit Essigester extrahiert; die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Reaktionsprodukt wird über Kieselgel mit einem Gradienten aus Hexan:Essigester=100:0 bis 50:50 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 0,887 g (83% d.Th.) 2-[(2-Cyano-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-benzoesäuremethylester in Form eines gelben Feststoffes.

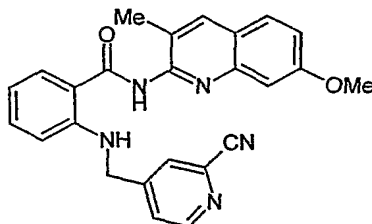
20

25

3. Verfahrensstufe

F-3) 2-[(2-Cyano-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(7-methoxy-3-methyl-chinolin-2-yl)-benzamid

5



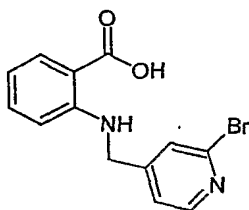
Bei 0° C werden 0,25 ml Trimethylaluminium (2 M in Toluol) zu 0,094 g (0,5 mmol) 7-Methoxy-3-methyl-chinolin-2-ylamine in 4 ml Toluol zugetropft. Nach 10 Minuten des Nachrührens bei 0° C werden 0,133 g (0,5 mmol) 2-[(2-Cyano-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-benzoesäuremethylester in 2 ml Toluol zugetropft. Anschließend wird 2 Stunden unter Rückfluss und über Nacht bei RT gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und in gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung suspendiert. Anschließend wird Ethylendiamintetraessigsäure zugegeben. Es wird mit Essigester ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit einem Gradienten Hexan : Aceton = 100 : 0 bis 50 : 50 als Elutionsmittel ergibt 0.113 g (54 % der Theorie) an 2-[(2-Cyano-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(7-methoxy-3-methyl-chinolin-2-yl)-benzamid als gelben Schaum.

Beispiel G

1. Verfahrensstufe

5

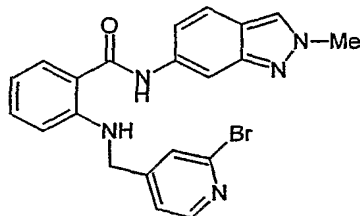
G-1) Herstellung von 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-benzoesäure



- 10 10,0 g (31,2 mmol) 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-benzoesäure-methylester werden in 290 ml Ethanol gelöst und mit 31,2 ml 2 M Natronlauge versetzt. Nachdem über Nacht bei Raumtemperatur gerührt worden ist, wird das Ethanol abgezogen, und die wässrige Phase wird mit Essigester ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Der gebildete
- 15 Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Es fallen 5,93 g (62 %) 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-benzoesäure in Form eines weißen Feststoffes an.

2. Verfahrensstufe

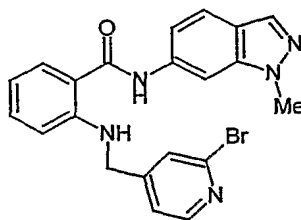
G-2) Herstellung von 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(2-methyl-2*H*-indazol-6-yl)-benzamid



0,500 g (1,6 mmol) 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-benzoesäure, 0,471 g (3,2 mmol) 2-Methyl-2*H*-indazol-6-ylamin, 0,4 ml (3,68 mmol) *N*-Methylmorpholin und 0,729 g (1,92 mmol) *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU) in 25 ml Dimethylformamid werden 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Dimethylformamid wird im Ölpumpenvakuum abgezogen. Der verbleibende Rückstand wird in gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen. Es wird dreimal mit Essigester extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit einem Gradienten aus Hexan : Aceton = 100 : 0 bis 50 : 50 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 0,669 g (96 % der Theorie) 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(2-methyl-2*H*-indazol-6-yl)-benzamid in Form eines beigen Schaums.

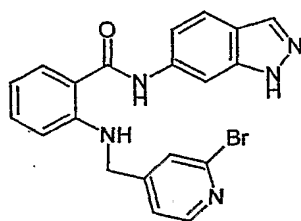
In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:

G-3) 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(1-methyl-1*H*-indazol-6-yl)-benzamid



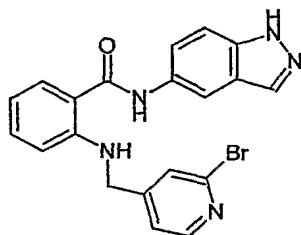
5

G-4) 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(1*H*-indazol-6-yl)-benzamid

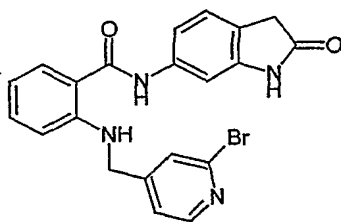


10

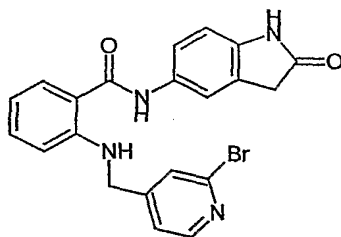
G-5) 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-*N*-(1*H*-indazol-5-yl)-benzamid



G-6) 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl)-benzamid



G-7) 2-[(2-Bromo-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-benzamid



H-1) 4-(*tert*-Butoxycarbonylamino-methyl)-pyridin-2-carbonsäure

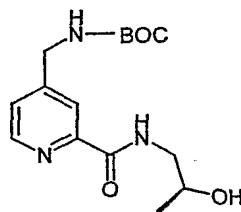
4-(*tert*-Butoxycarbonylamino-methyl)-pyridin-2-carbonsäure wird nach Chem Eur.J 2, 2000, 216 aus (2-Cyano-pyridin-4-ylmethyl)-carbaminsäure-*tert*-butyl ester hergestellt.

H-2) Optisch aktives [2-(2-Hydroxy-propylcarbamoyl)-pyridin-4-ylmethyl]-carbaminsäure-*tert*-butyl ester

10

Optisch aktives [2-(2-Hydroxy-propylcarbamoyl)-pyridin-4-ylmethyl]-carbaminsäure-*tert*-butyl ester wird nach dem in Beispiel 2.0 gegebenen Verfahren aus 4-(*tert*-Butoxycarbonylamino-methyl)-pyridin-2-carbonsäure und S-(+)-1-Amino-2-propanol in 91% Ausbeute hergestellt.

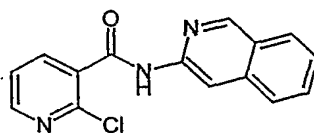
15

H-3) Optisch aktives 4-Aminomethyl-pyridin-2-carbonsäure (2-hydroxy-propyl)-amid

20

480mg (1,7mMol) [2-(2-Hydroxy-propylcarbamoyl)-pyridin-4-ylmethyl]-carbaminsäure-*tert*-butyl ester werden in 30ml Ethanol mit 17ml 1-N Salzsäure versetzt und unter Durchleiten von Stickstoff 3h auf 110°C Badtemperatur erwärmt. Der Ansatz wird am Vakuum eingeeengt und getrocknet und ohne weitere Reinigung bei Beispiel 5.0 eingesetzt.

25

H-4) 2-Chlor-*N*-isochinolin-3-yl-nicotinamid

5

2,9g (20mMol) 3-Aminoisochinolin werden in 45ml Tetrahydrofuran suspendiert und tropfenweise mit einer Lösung von 3,5g (20mMol) 2-Chlor-nicotinoyl chlorid in 45ml Tetrahydrofuran versetzt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird der Ansatz abgesaugt und der Rückstand mit Tetrahydrofuran

10 nachgewaschen. Der Rückstand wird in Wasser aufgeschlämmt und nochmals abgesaugt sowie getrocknet. Man erhält 3,14g (55% der Theorie) an 2-Chlor-*N*-isochinolin-3-yl-nicotinamid.

Die nachfolgenden Anwendungsbeispiele erläutern die biologische Wirkung und Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen ohne diese auf die Beispiele zu beschränken.

5

Für die Versuche benötigte Lösungen

Stammlösungen

Stammlösung A: 3 mM ATP in Wasser pH 7,0 (-70 °C)

Stammlösung B: g-33 P-ATP 1mCi/ 100µl

10 Stammlösung C: poly-(Glu4Tyr) 10mg/ ml in Wasser

Lösung für Verdünnungen

Substratlösemittel: 10mM DTT, 10 mM Manganchlorid, 100 mM

Magnesiumchlorid

15 Enzymlösung: 120 mM Tris/ HCl, pH 7,5, 10 µM Natriumvanadiumoxid

Anwendungsbeispiel 1

20

Hemmung der KDR- und FLT-1 Kinaseaktivität in Gegenwart der erfindungsgemäßen Verbindungen

In einer spitz zulaufenden Mikrotiterplatte (ohne Proteinbindung) werden 10 µl
25 Substratmix (10µl Vol ATP Stammlösung A + 25µCi g-33P-ATP (ca. 2,5 µl der Stammlösung B) + 30µl poly-(Glu4Tyr) Stammlösung C + 1,21ml Substratlösemittel), 10 µl Hemmstofflösung (Substanzen entsprechend den Verdünnungen, als Kontrolle 3% DMSO in Substratlösemittel) und 10 µl Enzymlösung (11,25µg Enzymstammlösung (KDR oder FLT-1 Kinase) werden
30 bei 4°C in 1,25ml Enzymlösung verdünnt) gegeben. Es wird gründlich durchgemischt und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend gibt man 10µl Stop-Lösung (250mM EDTA, pH 7,0) zu, mischt und überträgt 10

µl der Lösung auf einen P 81 Phosphozellulosefilter. Anschließend wird mehrfach in 0,1M Phosphorsäure gewaschen. Das Filterpapier wird getrocknet, mit Meltilex beschichtet und im Microbetazähler gemessen.

- Die IC₅₀-Werte bestimmen sich aus der Inhibitorkonzentration, die notwendig ist, um den Phosphateinbau auf 50% des ungehemmten Einbaus nach Abzug des Leerwertes (EDTA gestoppte Reaktion) zu hemmen.

Die Ergebnisse der Kinase-Inhibition IC₅₀ in nM sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

10

Beispiel Nr.	VEGFR II (KDR)
	[nM]
1.32	40

Anwendungsbeispiel 2

5 Cytochrom P450 - Inhibition

Die Cytochrom P450 – Inhibition wurde entsprechend der Veröffentlichung von Crespi et al. (Anal. Biochem., 248, 188-190 (1997)) unter Verwendung von Baculovirus/ Insektenzellen-exprimierten, humanen Cytochrom P 450

10 Isoenzymen (1A2, 2C9, 2C19, 3A4) durchgeführt.

Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

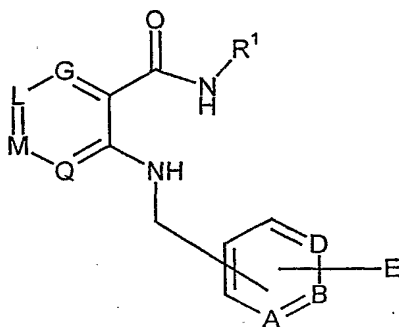
15 Hemmung der Cytochrom P450 Isoenzyme (IC50, µM)

Cytochrom P450 Isoenzym	1A2	2C9	2C19	3A4
Beispiel 2.54 der WO 00/27819	5,2	0,2	0,05	3,6
Beispiel 1.32	30	2,9	4,9	25

Aus dem Ergebnis ist deutlich die überlegene Eigenschaften der erfindungs-
20 gemäßen Verbindungen gegenüber den bekannten Verbindungen zu erkennen,
d. h. die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen eine wesentlich geringere
Hemmung des detoxifizierenden P450-Systems als die bekannten
Verbindungen, was zu deutlich weniger Wechselwirkungen mit anderen
Wirkstoffen führt.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I),

in der

A, B und D unabhängig voneinander für ein Stickstoff- oder Kohlenstoff-Atom stehen, wobei mindestens ein Stickstoff-Atom im Ring enthalten ist,

E für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkyl oder mit der Gruppe -OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴ oder -SO₂R⁴ substituiertes Aryl oder Hetaryl steht, oder für die Gruppe -COOR⁸, -CONR²R³, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -SCN, -PO(OR¹²)(OR¹³), -CH=CH-COR⁹ oder -C ≡ C-R⁹ steht,

G für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht,

L für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht,

M für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht,

Q für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht, wobei im Ring maximal ein Stickstoff-Atom steht,

X für Wasserstoff, Halogen oder für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen

- substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyloxy oder C₁-C₆-Carboxyalkyl steht,
- R¹ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁-C₆-Alkyl und/ oder mit der Gruppe -NR²R³ substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₁₂-Alkyl oder C₂-C₁₂-Alkenyl steht; oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyloxy, C₁-C₆-Alkyl und/ oder mit der Gruppe -NR²R³ substituiertes C₃-C₁₀-Cycloalkyl oder C₃-C₁₀-Cycloalkenyl steht; oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyloxy, C₂-C₆-Alkenyl, Aryl-C₁-C₆-alkyloxy, Aralkyloxy, C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-alkyl oder mit der Gruppe =O, -SO₂R⁴, OR⁵, -R⁵ oder -PO(OR¹²)(OR¹³) substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,
- R² und R³ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkyl oder mit der Gruppe -NR⁶R⁷, -OR⁵, C₁-C₆-Alkyl-OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴ oder -SO₂R⁴ substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₆-Cycloalkenyl, Aryl oder Hetaryl steht, oder
- R² und R³ gemeinsam mit dem Stickstoff-Atom einen C₃-C₈-Ring bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Stickstoff-, Schwefel- oder Sauerstoffatom im Ring enthalten kann, oder die Gruppe -N(R¹⁰) enthalten kann, und der gegebenenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkyl, Aryl oder mit der Gruppe -OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴ oder -SO₂R⁴ substituiert sein kann,

- 5
 10
 15
 20
 25
 30
- R^4 für Hydroxy, C_1-C_6 -Alkyl, Aryl, Heteroaryl oder für die Gruppe $-NR^2R^3$ steht,
- R^5 für Wasserstoff, C_1-C_{12} -Alkyl, Halo- C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_6 -Cycloalkyl oder Halo- C_3-C_6 -Cycloalkyl steht, oder für C_1-C_{12} -Alkyl steht, welches ein- oder mehrfach mit Sauerstoff unterbrochen ist, oder für die Gruppe $-(CH_2)_2NR^2R^3$, $-CH_2CN$, oder $-CH_2CF_3$ steht,
- R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1-C_6 -Alkyl stehen,
- oder
- R^6 und R^7 gemeinsam einen 5 bis 7 gliedrigen Ring bilden, der ein Sauerstoff- oder Schwefel-Atom oder die Gruppe $-N(R^{10})$ enthalten kann,
- R^8 für Wasserstoff oder für gegebenenfalls mit Halogen ein- oder mehrfach substituiertes C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Benzyl, Aryl oder Hetaryl steht,
- R^9 für Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, Tri- C_{1-6} -alkylsilyl, Aryl, Hetaryl oder für die Gruppe $-COR^{11}$ steht,
- R^{10} für Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl oder Aryl steht,
- R^{11} für Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl oder für die Gruppe $-NR^2R^3$ steht, und
- R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1-C_6 -Alkyl stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren, Enantiomeren und Salze.
2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, in der
- A, B und D unabhängig voneinander für ein Stickstoff- oder Kohlenstoff-Atom stehen, wobei mindestens ein Stickstoff-Atom im Ring enthalten ist,
- E für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Halo- C_1-C_6 -Alkyl oder mit der Gruppe $-OR^5$, $-SR^4$, $-SOR^4$

- oder $-\text{SO}_2\text{R}^4$ substituiertes Aryl oder Hetaryl steht, oder für die Gruppe $-\text{COOR}^8$, $-\text{CONR}^2\text{R}^3$, $-\text{SR}^4$, $-\text{SOR}^4$, $-\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{SCN}$, $-\text{PO}(\text{OR}^{12})(\text{OR}^{13})$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COR}^9$ oder $-\text{C} \equiv \text{C}-\text{R}^9$ steht,
- 5 G für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe $-\text{C}-\text{X}$ steht,
 L für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe $-\text{C}-\text{X}$ steht,
 M für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe $-\text{C}-\text{X}$ steht,
 Q für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe $-\text{C}-\text{X}$ steht,
 wobei im Ring maximal ein Stickstoff-Atom steht,
- 10 X für Wasserstoff, Halogen oder für unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyloxy}$ oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Carboxyalkyl}$ steht,
- R¹ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
 15 verschieden mit Halogen, Cyano, Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyloxy}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$, Aryl- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyloxy}$, Aralkyloxy, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Halo- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$ oder mit der Gruppe $=\text{O}$, $-\text{SO}_2\text{R}^4$, OR^5 , $-\text{R}^5$ oder $-\text{PO}(\text{OR}^{12})(\text{OR}^{13})$ substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,
- R² und R³ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für
 20 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Phenyl, Hydroxy- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Halo- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder mit der Gruppe $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{OR}^5$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^4$, $-\text{SOR}^4$ oder $-\text{SO}_2\text{R}^4$ substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-Cycloalkenyl}$, Aryl oder
 25 Hetaryl steht, oder
- R² und R³ gemeinsam mit dem Stickstoff-Atom einen $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Ring}$ bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Stickstoff-, Schwefel- oder Sauerstoffatom im Ring enthalten kann, oder die Gruppe $-\text{N}(\text{R}^{10})$ enthalten kann, und der
 30 gegebenenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Halo- $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, Aryl oder

- mit der Gruppe $-OR^5$, $-SR^4$, $-SOR^4$ oder $-SO_2R^4$ substituiert sein kann,
- R^4 für Hydroxy, C_1-C_6 -Alkyl, Aryl, Heteroaryl oder für die Gruppe $-NR^2R^3$ steht,
- 5 R^5 für Wasserstoff, C_1-C_{12} -Alkyl, Halo- C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_6 -Cycloalkyl oder Halo- C_3-C_6 -Cycloalkyl steht, oder für C_1-C_{12} -Alkyl steht, welches ein- oder mehrfach mit Sauerstoff unterbrochen ist, oder für die Gruppe $-(CH_2)_2NR^2R^3$, $-CH_2CN$, oder $-CH_2CF_3$ steht,
- 10 R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1-C_6 -Alkyl stehen,
- oder
- R^6 und R^7 gemeinsam einen 5 bis 7 gliedrigen Ring bilden, der ein Sauerstoff- oder Schwefel-Atom oder die Gruppe $-N(R^{10})$ -
- 15 enthalten kann,
- R^8 für Wasserstoff oder für gegebenenfalls mit Halogen ein- oder mehrfach substituiertes C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Benzyl, Aryl oder Hetaryl steht,
- R^9 für Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, Tri- C_1-C_6 -alkylsilyl, Aryl, Hetaryl
- 20 oder für die Gruppe $-COR^{11}$ steht,
- R^{10} für Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl oder Aryl steht,
- R^{11} für Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl oder für die Gruppe $-NR^2R^3$ steht, und
- R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1-C_6 -Alkyl
- 25 stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren, Enantiomeren und Salze.
3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und 2, in der
- 30 A, B und D unabhängig voneinander für ein Stickstoff- oder Kohlenstoff-Atom stehen, wobei mindestens ein Stickstoff-Atom im Ring enthalten ist,

- 5 E für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C₁-C₆Alkyl, C₁-C₆Alkoxy, Halo- C₁-C₆Alkyl oder mit der Gruppe -OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴ oder -SO₂R⁴ substituiertes Aryl oder Hetaryl steht, oder für die Gruppe -COOR⁸, -CONR²R³, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -SCN, -PO(OR¹²)(OR¹³), -CH=CH-COR⁹ oder -C ≡ C-R⁹ steht,
- G für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht,
- L für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht,
- 10 M für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht,
- Q für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht, wobei im Ring maximal ein Stickstoff-Atom steht,
- X für Wasserstoff oder Halogen steht,
- R¹ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-alkyl oder mit der Gruppe -SO₂R⁴, OR⁵, -R⁵ oder -PO(OR¹²)(OR¹³) substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,
- 15 R² und R³ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkyl oder mit der Gruppe -NR⁶R⁷, -OR⁵, C₁-C₆-Alkyl-OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴ oder -SO₂R⁴ substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₆-Cycloalkenyl, Aryl oder
- 20 Hetaryl steht, oder
- 25 R² und R³ gemeinsam mit dem Stickstoff-Atom einen C₃-C₈-Ring bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Stickstoff-, Schwefel- oder Sauerstoffatom im Ring enthalten kann, oder die Gruppe -N(R¹⁰) enthalten kann, und der
- 30 gegebenenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkyl, Aryl oder

mit der Gruppe $-OR^5$, $-SR^4$, $-SOR^4$ oder $-SO_2R^4$ substituiert sein kann,

R^4 für Hydroxy oder für die Gruppe $-NR^2R^3$ steht,

R^5 für Wasserstoff, C_1 - C_{12} -Alkyl oder für C_1 - C_{12} -Alkyl steht, welches ein- oder mehrfach mit Sauerstoff unterbrochen ist, oder für die Gruppe $-(CH_2)_2NR^2R^3$, $-CH_2CN$, oder $-CH_2CF_3$ steht,

R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl stehen,

10 oder

R^6 und R^7 gemeinsam einen 5 bis 7 gliedrigen Ring bilden, der ein Sauerstoff- oder Schwefel-Atom oder die Gruppe $-N(R^{10})$ -enthalten kann,

R^8 für Wasserstoff oder für gegebenenfalls mit Halogen ein- oder mehrfach substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Benzyl, Aryl oder Hetaryl steht,

15

R^9 für Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Tri- C_1 - C_6 -alkylsilyl, Aryl, Hetaryl oder für die Gruppe $-COR^{11}$ steht,

R^{10} für Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder Aryl steht,

20

R^{11} für Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder für die Gruppe $-NR^2R^3$ steht, und

R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren, Enantiomeren und Salze.

25

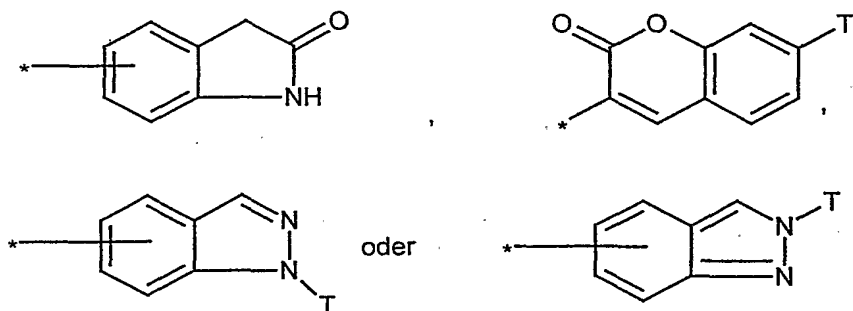
4. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, in der

A, B und D für ein Stickstoff- oder Kohlenstoff-Atom stehen, wobei mindestens ein Stickstoff-Atom im Ring enthalten ist,

30

E für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C_{1-6} Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy,

- Halo-C₁-C₆-Alkyl oder mit der Gruppe -OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴ oder -SO₂R⁴ substituiertes Hetaryl steht, oder für die Gruppe -COOR⁸, -CONR²R³, -SR⁴, -SOR⁴, -SO₂R⁴, -SCN, -PO(OR¹²)(OR¹³), -CH=CH-COR⁹ oder -C ≡ C-R⁹ steht,
- 5 G für die Gruppe -C-X steht,
- L für die Gruppe -C-X steht,
- M für die Gruppe -C-X steht,
- Q für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe -C-X steht,
- X für Wasserstoff oder Halogen steht,
- 10 R¹ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-alkyl oder mit der Gruppe -SO₂R⁴, OR⁵, -R⁵ oder -PO(OR¹²)(OR¹³) substituiertes Phenyl, Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol,
- 15 Imidazol, Pyrazol, Pyridin, Pyrimidin, Triazin, Chinolin, Isochinolin oder substituiert an der Gruppe

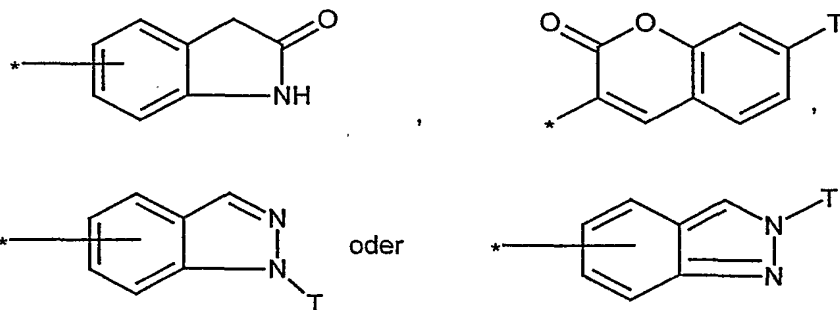


- steht, in der T für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy steht,
- 20 R² und R³ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkyl oder mit der Gruppe -NR⁶R⁷, -OR⁵, C₁-C₆-Alkyl-OR⁵, -SR⁴, -SOR⁴ oder -SO₂R⁴ substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₆-Cycloalkenyl, Aryl oder
- 25 Hetaryl steht, oder

- 5 R^2 und R^3 gemeinsam mit dem Stickstoff-Atom einen C_3 - C_8 -Ring bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Stickstoff-, Schwefel- oder Sauerstoffatom im Ring enthalten kann, oder die Gruppe $-N(R^{10})$ enthalten kann, und der gegebenenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Cyano, C_1 - C_6 -Alkyl, Halo- C_1 - C_6 -Alkyl, Aryl oder mit der Gruppe $-OR^5$, $-SR^4$, $-SOR^4$ oder $-SO_2R^4$ substituiert sein kann,
- 10 R^4 für Hydroxy oder für die Gruppe $-NR^2R^3$ steht,
 R^5 für Wasserstoff, C_1 - C_{12} -Alkyl oder für C_1 - C_{12} -Alkyl steht, welches ein- oder mehrfach mit Sauerstoff unterbrochen ist, oder für die Gruppe $-(CH_2)_2NR^2R^3$, $-CH_2CN$, oder $-CH_2CF_3$ steht,
- 15 R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl stehen,
 oder
 R^6 und R^7 gemeinsam einen 5 bis 7 gliedrigen Ring bilden, der ein Sauerstoff- oder Schwefel-Atom enthalten kann,
- 20 R^8 für Wasserstoff oder für gegebenenfalls mit Halogen ein- oder mehrfach substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy, Benzyl, Aryl oder Hetaryl steht, und
 R^9 für Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder Tri- C_1 - C_6 -alkylsilyl steht, und
- 25 R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren, Enantiomeren und Salze.

- 30 5. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, in der

- A, B und D unabhängig voneinander für ein Stickstoff- oder Kohlenstoff-Atom stehen, wobei mindestens ein Stickstoff-Atom im Ring enthalten ist,
- E für Thienyl, Pyridyl oder für die Gruppe $-\text{COOR}^8$, $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ oder $-\text{C} \equiv \text{C}-\text{R}^9$ steht,
- G für die Gruppe $-\text{C}-\text{X}$ steht,
- L für die Gruppe $-\text{C}-\text{X}$ steht,
- M für die Gruppe $-\text{C}-\text{X}$ steht,
- Q für ein Stickstoffatom oder für die Gruppe $-\text{C}-\text{X}$ steht,
- X für Wasserstoff oder Halogen steht,
- R¹ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-alkyl oder mit der Gruppe $-\text{SO}_2\text{R}^4$, OR^5 , $-\text{R}^5$ oder $-\text{PO}(\text{OR}^{12})(\text{OR}^{13})$ substituiertes Phenyl, Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol, Imidazol, Pyrazol, Pyridin, Pyrimidin, Triazin, Chinolin oder Isochinolin oder substituiert an der Gruppe



steht, in der T für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy steht,

- R² und R³ unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl oder mit der Gruppe $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{OR}^5$ oder C₁-C₆-Alkyl-OR⁵, substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, Phenyl oder Pyridyl steht, oder

- 5 R^2 und R^3 gemeinsam mit dem Stickstoff-Atom einen C_3 - C_8 -Ring bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Stickstoff- oder Sauerstoffatom im Ring enthalten kann, und der gegebenenfalls ein oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C_1 - C_6 -Alkyl substituiert sein kann,
- R^4 für Hydroxy oder für die Gruppe $-NR^2R^3$ steht,
- R^5 , R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl stehen,
- oder
- 10 R^6 und R^7 gemeinsam einen 5 bis 7 gliedrigen Ring bilden, der ein Sauerstoff- oder Schwefel-Atom enthalten kann,
- R^8 für Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder Benzyl steht, und
- R^9 für Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl oder Tri- C_1 - C_6 -alkylsilyl steht, und
- 15 R^{12} und R^{13} unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl stehen, bedeuten, sowie deren Isomeren und Salze.
6. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß den
- 20 Ansprüchen 1 bis 5.
7. Arzneimittel gemäß Anspruch 6, zur Verwendung bei Psoriasis, Kaposi Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-induzierte Restenose, Endometriose,
- 25 Crohns disease, Hodgkins disease, Leukämie, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopatische Syndrome,
- 30 Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotischen Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes,

Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach
Ballonkatheterbehandlung, Gefäßprothetik oder Einsetzen von
mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B.
Stents, und als Immunsuppressiva, und zur Unterstützung der
5 narbenfreien Wundheilung, und bei Altersflecken und bei
Kontaktdermatitis.

8. Arzneimittel gemäß Anspruch 6, zur Verwendung als VEGFR Kinase 3 -
Inhibitor bei der Lymphangiogenese und bei hyper- und dysplastischen
10 Veränderungen des Lymphgefäßsystems.

9. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 und Arzneimittel, gemäß
den Ansprüchen 6 bis 8, mit geeigneten Formulierungen und
Trägerstoffen.

15
10. Verwendung der Verbindungen der Formel I, gemäß den Ansprüchen 1
bis 5, als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.

20
11. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den
Ansprüchen 1 bis 5, in Form eines pharmazeutischen Präparats für die
enteral, parenterale und orale Applikation.

25
12. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 bei
Psoriasis, Kaposi Sarkom, Restenose, wie z. B. Stent-induzierte
Restenose, Endometriose, Crohns disease, Hodgkins disease,
Leukämie, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma,
30 Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie,
Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis,
diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische

mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen, wie z. B. Stents, und als Immunsuppressiva, und zur Unterstützung der narbenfreien Wundheilung, und bei Altersflecken und bei Kontaktdermatitis.

5

10